

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ECK Marcel-Henri-Gabriel

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 16 Janvier 1907 à Paris

LES

PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Etude clinique et biologique - Déductions thérapeutiques

[*Travail du service de M. le Docteur MARQUEZY
(Hôpital du Bastion 29 — Hôpital Claude-Bernard)*]

Président : M. LOEPER, Professeur

LES PRESSES MULTIPLES

12, rue de Madrid, Paris (8°)

LES
PARALYSIES DIPHTÉRIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153313_0074

MARCEL ECK

ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES PARALYSIES DIPHTERIQUES

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Travail du Service de

M. LE DOCTEUR MARQUEZY

(Hôpital du Bastion 29 - Hôpital Claude Bernard)

DU MÊME AUTEUR

Troubles vaso-moteurs chez une hémiparkinsonnienne (en collaboration avec J. Tincl et Schiff). SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE, 3 Mars 1932.

Syndrôme d'agitation chronique du membre supérieur gauche avec fracture spontanée de la clavicule (en collaboration avec J. Tincl). SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE, 7 Juillet 1932.

Causalgie de la main guérie par l'acétyl choline (en collaboration avec J. Tincl et Stewart). SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE, 6 Juillet 1933.

Traitement de la causalgie par l'acétyl choline (en collaboration avec J. Tincl). LA PRATIQUE MÉDICALE FRANÇAISE, Décembre 1934.

L'heureuse influence de la feuille d'artichaut sur le taux de la cholestérine et de l'urée sanguine (en collaboration avec L. Tixier et Mlle Christophe). SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE DE PARIS, 5 Avril 1933.

Etude manométrique de la circulation cérébrale - Analyse de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline (en collaboration avec Ungar). SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, 21 Octobre 1933.

Toxines urinaires et catatonie de de Jong (en collaboration avec J. Tincl et Mme M. Eck). SOCIÉTÉ MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE, 14 Décembre 1933.

Nanisme, Microsphygmie, Maladie mitrale, Mégacolon (en collaboration avec J. Hallé). SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE, 19 Décembre 1933.

Intérêt de la mesure du pouvoir cholestérolitique pour l'étude du Métabolisme du cholestérol (en collaboration avec J. Desbordes). SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, 27 Octobre 1934.

Sur le taux de la cholestérine et le pouvoir cholestérolitique du sérum chez le vieillard (en collaboration avec J. Desbordes). SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, 27 Octobre 1934.

Sur l'hypercholestérolémie endogène et exogène du lapin - Influence de la stimulation hépatique (en collaboration avec J. Desbordes). SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, 17 Novembre 1934.

Nouvelles recherches sur l'action thérapeutique de la feuille d'artichaut - Essai clinique et expérimental d'un principe cristallisé (en collaboration avec L. Tixier et Stand-Sèze). SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE DE PARIS, 14 Mars 1934.

La signification de l'azotémie et de la cholestérolémie. Le rôle de la rétention tissulaire. — Le cycle des éliminations après stimulation thérapeutique des fonctions hépato-rénales (en collaboration avec L. Tixier). BULLETIN ET MÉMOIRES DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HOPITAUX DE PARIS, 6 Juillet 1934.

Traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie (en collaboration avec L. Tixier). SOCIÉTÉ DE THÉRAPEUTIQUE DE PARIS, 18 Octobre 1934.

Les Précipitations tissulaires du cholestérol - La mesure du pouvoir précipitant ou dissolvant du sérum san-

guin (en collaboration avec L. Tixier). JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS, Février 1935.

Action du cynara sur le métabolisme du cholestérol (en collaboration avec L. Tixier). JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS, Février 1935.

Influence de l'âge sur les variations de la cholestérinémie et du pouvoir cholestérolitique (en collaboration avec J. Desbordes). SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE, 9 Février 1935.

Valeur comparée des rétentions azotées sanguines et tissulaires dans le cas de néphrite aiguë mortelle (en collaboration avec L. Tixier et J. Desbordes). BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE, Tome XVII, p. 893.

Sur l'hépatonéphrite expérimentale du lapin (en collaboration avec J. Desbordes). BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE, Tome XVII, p. 341.

Trois cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéries par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine (en collaboration avec L. Tixier). BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE, Octobre 1935.

Les Rétentions toxiques - Rétention sanguine et tissulaire - Nature des rétentions toxiques. (Mémoire déposé pour le Prix de l'Internat).

Le Traitement interne des Dermatoses (en collaboration avec L. Tixier). ETUDES MÉDICALES, 1936, N° 1.

A MA MERE

A qui je dois tout.

A MA FEMME

Pharmacien, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

En remerciement de l'aide qu'elle m'a apportée par son
affection et sa compétence.

A MES ENFANTS

JEAN-PIERRE, MARIE-CLAUDE.

A tous ceux qui m'ont précédé dans la carrière médicale.

A MON ARRIERE-GRAND-PERE

Le Docteur Pierre-Paul RÉTALI

Chevalier de la Légion d'Honneur

(1830 - 1925)

A MON PERE

Le Docteur Paul ECK

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

A MON BEAU-PERE

Le Docteur Edmond FIQUET

Docteur ès-Sciences

*ancien Chef des travaux de Chimie à la Faculté de Médecine
de Paris.*

En témoignage de mon affection et de toute la gratitude
que je leur dois pour les exemples qu'ils m'ont donnés.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Hommage respectueux de notre admiration, témoignage de
notre gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Léon TIXIER

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Faible témoignage de reconnaissance pour tout ce que nous lui devons. Que sa franchise et sa droiture nous guident dans la carrière médicale.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur R. A. MARQUÉZY

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Il nous a inspiré cette thèse, il nous a guidé dans nos recherches, il s'est intéressé chaque jour à nos travaux.

Que son inlassable patience trouve ici toute notre respectueuse gratitude.

A Monsieur A. BOURDIN

Docteur Vétérinaire

Nous avons trouvé chez lui l'exemple de la plus haute conscience professionnelle, de la parfaite probité scientifique. Nous voulons lui garder une respectueuse amitié.

Au Docteur ARNOULD
Chirurgien de l'Hôpital Saint-François

Au Docteur AUROUSSEAU
Chirurgien des Hôpitaux

En remerciement de la formation médico-chirurgicale
que j'ai reçue auprès d'eux, en hommage de respectueuse
et reconnaissante affection.

Au Docteur Georges BOIGNARD

Chez qui j'ai trouvé au maximum l'amour et la com-
préhension de l'« Art médical ».

Au Docteur NOEL ARNOULD
Médecin assistant de laryngologie
à l'Hôpital Saint-Joseph

Mon excellent ami rappelé à Dieu le 15 février 1932.

A Messieurs les Docteurs :
PICHON, BARIÉTY, DECOURT, DE SEZE,
Médecins des Hôpitaux

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

C'est à eux que nous devons le meilleur de ce que nous savons.

STAGE

- 1925 Monsieur le Professeur Ch. ACHARD.
1926 Monsieur le Docteur P. HALBRON.
-

EXTERNAT

- 1927 Monsieur le Docteur P. LAUNAY.
1928 Monsieur le Docteur A. MAURER.
1928 Monsieur le Docteur J. HALLE.
1930 Monsieur le Docteur L. TIXIER.
-

INTERNAT PROVISOIRE

- 1929 Monsieur le Docteur H. JANET.
-

INTERNAT

- 1932 M. le Docteur J. TINEL.
1933 Monsieur le Docteur J. HALLE.
1934 Monsieur le Docteur M. MOUQUIN.
1934 Monsieur le Docteur R.-A. MARQUÉZY.
1935 Monsieur le Docteur A. COURCOUX.
1935 Monsieur le Docteur L. TIXIER.

INTRODUCTION

Déjà entrevues avant Bretonneau, les paralysies diphtériques entrent réellement dans la nosographie avec la fameuse lettre de Bretonneau à Blache et Guersant. Trousseau et Maingault établissent indiscutablement la nature diphtérique de ces paralysies ; plus tard, Roux, Yersin, expérimentant avec la toxine isolée par eux, réalisent les premières paralysies sur l'animal. Babonneix donne le premier travail d'ensemble sur les paralysies expérimentales. Landouzy, Marfan, Aubertin, Pierre Marie et René Mathieu précisent certains faits cliniques. Enfin, les travaux de MM. Guillain, Guy Laroche et, plus récemment, ceux de Ramon, Debré et Uhry, viennent éclairer considérablement le problème des paralysies diphtériques (1).

Si nombreux que soient les travaux parus depuis trente ans, sur le sujet, la paralysie diphtérique reste une question d'actualité. En effet, si la mortalité a considérablement diminué depuis la sérothérapie, la morbidité, et par suite, les paralysies n'ont guère été influencées.

On pouvait espérer que la mortalité baisserait encore du fait de l'extension de plus en plus grande de la vaccination par l'anatoxine. Ceci est vrai, si l'on prend des cas particuliers comme ceux étudiés par Martin, Loiseau et Lafaille, ou par Mozer. Ce n'est plus tout à fait exact, si l'on considère la morbidité générale. Les services de diphtérie sont toujours remplis. Beaucoup d'enfants passent encore entre les mailles de la vaccination ou sont incorrectement vaccinés ; des vaccinés aussi, il faut bien le dire, contractent la diphtérie (2).

(1) Des notions historiques plus précises seront données à propos de chaque chapitre particulier.

(2) Voici à titre indicatif, le tableau de la mortalité par diphtérie pour 100.000 habitants depuis 1900 (Bulletin de la Statistique Municipale de Paris) :

1901 11 %	1910 9 %	1919 5 %	1928 11 %
1902 28 %	1911 10 %	1920 8 %	1929 10 %
1903 26 %	1912 10 %	1921 6 %	1930 8 %
1904 15 %	1913 10 %	1922 5 %	1931 7 %
1905 10 %	1914 6 %	1923 4 %	1932 8 %
1906 7 %	1915 5 %	1924 5 %	1933 6 %
1907 6 %	1916 5 %	1925 6 %	1934 5 %
1908 8 %	1917 7 %	1926 8 %	
1909 7 %	1918 4 %	1927 9 %	

Notre but personnel a été de reprendre l'étude des paralysies diphtériques au point de vue clinique, biologique et thérapeutique. Ces différents points maintes fois étudiés l'ont été généralement de façon isolée ; nous avons pensé que la confrontation des conclusions qui découlent de cette analyse apporterait quelque éclaircissement au problème de l'intoxication diphtérique.

I° DU POINT DE VUE CLINIQUE. — *Nous appuyant sur nos observations personnelles, de l'hôpital du Bastion 29, et de l'hôpital Claude-Bernard, dans le service de notre Maître M. Marquézy, nous avons pensé qu'il était peut-être nécessaire de revenir encore une fois sur la classification des paralysies diphtériques.*

Ne voulant pas nous en tenir à l'expérience d'une seule année, d'une seule technique, nous devons à M. le Docteur Lesné, d'avoir pu recueillir de nombreuses observations, dans son service de l'hôpital Trousseau (1) et à M. le Docteur Darré, médecin de l'hôpital des Enfants Malades, ainsi qu'à son interne, notre ami Brunhes, d'avoir pu enrichir notre expérience de nombreux faits du plus haut intérêt. Nous avons pu ainsi établir notre classification sur 324 cas de paralysie de tous les types, recueillis dans des hôpitaux différents, sur des enfants traités de façon différente. Nos observations s'étalent de 1930 à 1936 et représentent toute la gamme des procédés thérapeutiques, depuis les injections multiples, abondantes et prolongées, jusqu'à l'injection modérée, unique.

II° DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE. — *Nous nous sommes tout spécialement attaché au dosage des antitoxines sériques au cours des paralysies diphtériques, nous avons pu réaliser ce travail sous la direction patiente et combien éclairée de M. Bourdin. Que son extrême obligeance, sa patience et sa modestie trouvent ici l'expression de notre affectueuse gratitude.*

III° DU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE. — *Nous avons essayé de confronter les faits expérimentaux et les faits cliniques, la discussion restant toujours ouverte; la qualité des défenseurs et des contempteurs de la sérothérapie ne permettant pas de prendre parti a priori.*

Au cours de notre étude nous avons beaucoup insisté sur le rôle des facteurs accidentels dans la production des accidents paralytiques. Nous ne saurions trop remercier notre Maître Tinel des conseils qu'il nous a prodigués durant notre Internat. Ses idées très neuves sur les phénomènes toxiques, les polynévrites en particulier, jettent un jour nouveau, sur la pathogénie des paralysies diphtériques.

Nous avons été heureux au cours de cette étude, de retrouver à propos de l'intoxication diphtérique les faits que nous a enseignés

(1) Toutes les observations de cet hôpital ont été suivies par M. MARQUÉZY.

notre Maître Tixier, à savoir que les phénomènes sériques ne sont que le pâle reflet, souvent trompeur, de ce qui se passe dans l'intimité des tissus.

Nous n'oublions pas que tout ce travail n'a pu être réalisé que grâce à l'extrême obligeance de notre Maître M. Marquézy, médecin de l'hôpital Claude Bernard. C'est lui qui nous a inspiré ce travail, qui nous a procuré les moyens de le réaliser, qui nous en a suggéré les idées fondamentales. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

PREMIERE PARTIE

ETUDE CLINIQUE

Classification des Paralysies diphtériques

Leurs conditions d'apparition

CHAPITRE I

FREQUENCE ET ASPECT CLINIQUE DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

RAPPEL HISTORIQUE

Il n'y a pas de meilleur procédé pour mettre un peu de clarté dans une question médicale que de reprendre l'historique d'un point particulier et de suivre les différentes interprétations subies par un même fait depuis le jour où il a été observé.

Si l'on excepte GUISI (1747), CHOMEL (1748), MARTEAU DE GRANVILLIERS (1767), SAMUEL BARD (1771), BRETONNEAU (1826), c'est à TROUSSEAU qu'il faut arriver pour trouver une bonne description de ces paralysies. TROUSSEAU lui-même, crut d'abord à une simple réaction inflammatoire. MAINGAULT (1854) est certainement le premier qui précise en un travail spécialisé, les caractères de la paralysie diphtérique. Si nous avons entrepris cet historique, c'est essentiellement pour préciser à quelle forme de paralysie eurent à faire les premiers observateurs, et par là même de juger l'influence de la sérothérapie sur l'apparition des accidents nerveux. La date du Congrès de Budapest (1894) marque un point capital dans l'historique de tout ce qui touche à la diphtérie.

Pouvons-nous cependant juger en toute impartialité de ce qui se passait avant le sérum et de ce qui se passe depuis le sérum, en matière de diphtérie et surtout de paralysie diphtérique.

Quelle est à l'heure actuelle la préoccupation du médecin en face de la diphtérie ? Arriver assez tôt pour qu'une sérothérapie précoce prévienne les accidents toxiques cardio-pulmonaires qui aujourd'hui encore font toute la gravité de la diphtérie. En effet, le croup, si fréquent jadis, est devenu exceptionnel, l'extension des fausses membranes au larynx n'est plus la crainte journalière du médecin en face du bacille de Loëffler. Nous pensons aujourd'hui uniquement ou presque aux accidents toxiques. Or, avant 1894, les accidents mécaniques

asphyxiques, susceptibles de se voir au cours des diphtéries les moins malignes, faisaient passer au second point les accidents toxiques.

C'est parce que les préoccupations ont changé d'objet, qu'il est bien difficile de conclure de façon certaine à ce qu'étaient les accidents toxiques, les paralysies avant l'apparition du sérum de BEHRING-ROUX. Une paralysie légère, passagère du voile, risquait de retenir peu l'attention du médecin trop heureux d'avoir évité l'extension laryngée des fausses membranes. Peut-être ne songeait-il point à s'étonner de la flaccidité d'un voile mis à vif par l'alun ou l'acide chlorhydrique.

Ces réserves étant formulées, il est cependant intéressant d'étudier l'histoire des paralysies diphtériques sous le double aspect de leur fréquence et de leur caractère clinique.

I. — FREQUENCE

Dans l'article de LORAIN et LEPINE du Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie paru en 1869, nous trouvons les statistiques suivantes :

BOUILLON LAGRANGE, sur 73 cas, note 50 survivants avec 4 paralysies, soit 8 %.

HERMANN WEBER observe 16 paralysies sur 90 survivants.

GARNIER, dans le service de BARTHEZ, en 1859, note 7 à 8 % sur une statistique de 141 diphtériques.

Ailleurs, nous trouvons la statistique de SANNÉ, avec 155 paralysies sur 1.382 cas, soit 11 %.

CADET DE GASSICOURT observe 128 cas de paralysie sur 937 diphtériques soit 13 %.

Toutes ces statistiques ont été faites avant le sérum, celles faites après le sérum montrent une nette augmentation. H. ROGER et ROLLESTON accusent respectivement 16 et 20 %.

Mais il faut tenir compte de ce que ces auteurs ont suivi des adultes qui font plus volontiers des paralysies post-diphtériques.

En 1931, LICHTENSTEIN, de Stockholm, donne les chiffres suivants :

1900 à 1904 . . .	30 %	1915 à 1919 . . .	23 %
1905 à 1909 . . .	19 %	1920 à 1924 . . .	36 %
1910 à 1914 . . .	27 %	1925 à 1929 . . .	42 %

Tous ces chiffres sont à rapprocher de ce que nous avons personnellement observé. Sur 107 diphtéries suivies à l'hôpital du Bastion 29, nous avons observé des paralysies dans 22 % des cas (24 fois sur 107 angines).

Sur 62 diphtéries suivies à l'hôpital Claude Bernard, nous avons observé 15 paralysies, soit 24 % des cas. Les malades que nous avons suivis dans ces hôpitaux étaient en majorité des adultes (les 2/3 environ). Ces chiffres sont calculés sur la totalité des malades ; ils sont peu modifiés si l'on fait le décompte des formes hyper-toxiques rapidement mortelles. Dans les services d'enfants, au contraire, les

formes hyper-toxiques sont plus fréquentes, les statistiques peuvent être différentes suivant que l'on fait ou non le décompte des malades décédés dans les 3 premiers jours.

La statistique de l'hôpital Trousseau donne pour les années 1930-1931-1932, les chiffres suivants :

1930	14 % de paralysies
1931	12 % —
1932	21 % —

Cette statistique montre la variabilité de la fréquence des paralysies. Nous retrouvons ces mêmes variations dans la statistique de l'hôpital des Enfants Malades, publiée par FAYE dans sa thèse (1936):

1933	30 % de paralysies
1934	14 % —
1935	15 % —

Nous mentionnerons encore l'évaluation de GRENET, qui dans ses cliniques éditées en 1933, donne comme proportion moyenne 8 à 9 %. Nous ne savons pas sur quel total cette moyenne est calculée, mais c'est de beaucoup le chiffre le plus faible que nous ayons rencontré en France.

La statistique de MUHLENKAMPF (1921-1933) est encore plus optimiste, puisque nous trouvons un pourcentage de 3 % de paralysies sur 4.937 cas avec des écarts de 0 à 8,4 % suivant les années. Il faut noter que le pourcentage des formes toxiques fut de 1,8 %, alors que la proportion à Paris, pour les années correspondantes, semble avoir été de 8 à 16 % suivant les années, dans les milieux hospitaliers où furent établies nos statistiques personnelles.

Quelle valeur a-t-on le droit d'attacher à toutes ces statistiques ? Nous permettent-elles d'avoir une idée impartiale de la fréquence des paralysies. A l'hôpital nous observons en général des formes plus graves qu'en ville ; nombre de diphtéries bénignes, et par suite non suivies de paralysies, sont soignées de bout en bout à domicile alors que d'autres formes sérieuses, donc plus volontiers suivies de paralysie, sont envoyées soit d'emblée soit plus tard dans les services hospitaliers.

Enfin de nombreux facteurs semblent intervenir pour faire varier la fréquence des paralysies. Des écarts, allant du simple au double, peuvent s'observer dans un même service pour un nombre égal de diphtéries mais à des époques différentes. Nous verrons au chapitre III quels facteurs interviennent dans cette inégale répartition. Malgré toutes les causes d'erreurs, la lecture des chiffres semble devoir faire admettre une légère augmentation du nombre de paralysies depuis la sérothérapie (sans que nous puissions d'ailleurs incriminer le sérum).

Cette constatation est presque impossible à interpréter. Le sérum, dit-on, a permis de faire vivre des formes graves qui présentent ultérieurement des paralysies, lesquelles sans sérothérapie, n'auraient pas eu le temps d'apparaître. D'autres pensent que cet argument est largement compensé par le nombre des formes qui auraient fait des paralysies sans sérum mais chez lesquelles une sérothérapie précoce a pu enrayer la résorption toxique. Quoi qu'il en soit on ne peut qu'être

étonné de la presque identité du pourcentage des paralysies chez les survivants avant et après l'ère du sérum. Il semblerait à priori, qu'il y a dans le déterminisme de ces parasyies un facteur personnel très important. Sans doute la précocité de la sérothérapie reste capitale, mais il nous semble qu'il n'est pas permis devant une paralysie diphtérique d'incriminer exclusivement une sérothérapie trop tardive ou trop restreinte.

Il y aura toujours des formes suffisamment toxigènes, des terrains suffisamment réceptifs pour que nous observions encore longtemps des accidents paralytiques. Dans un grand nombre de cas, la précocité suffisante de la sérothérapie reste comme nous le verrons d'ordre théorique.

II. — ASPECT CLINIQUE

Si le chiffre des paralysies diphtériques a augmenté depuis le sérum de Roux, ce n'est probablement pas dû à la plus grande fréquence des paralysies extensives généralisées, mais à l'augmentation des paralysies *bénignes et localisées*. C'est du moins ce qui semble ressortir de nos constatations, c'est pourquoi il est plus intéressant d'étudier l'historique des formes cliniques de la paralysie diphtérique, qu'une simple statistique.

Entre 1854 et 1860 les paralysies diphtériques connurent un succès d'actualité. TROUSSEAU venait de reconnaître leur nature diphtérique, les thèses furent alors assez fréquentes à ce sujet. Les observations ne devaient d'ailleurs pas être extrêmement nombreuses, puisque c'est bien souvent les mêmes faits que les auteurs s'empruntent les uns aux autres : les observations personnelles sont l'exception. La première thèse en date est celle de MAINGAULT en 1854 qui, pour donner une idée de leur rareté, dit n'en avoir observé qu'un cas en un an d'internat à l'hôpital des Enfants Malades.

Les 6 cas rapportés dans sa thèse sont des formes tardives extensives. Il précise que le début des accidents paralytiques se fait *au plus tôt* sept à huit jours après la disparition de l'angine ; cette date serait considérée comme précoce aujourd'hui où les fausses membranes tombent toujours avant la fin du premier septenaire (à dater du début du sérum). Si l'on regarde de près les observations de MAINGAULT, ainsi que celles de cette époque, on constate que 7 à 8 jours après la disparition des fausses membranes reporte facilement le début des accidents paralytiques après le troisième septenaire.

En 1859 paraissent deux thèses sur les paralysies diphtériques. BOUTIN relate 16 cas de paralysie tardive extensive et un cas de paralysie précoce et grave. (Cet auteur insiste déjà beaucoup sur la très grande rapidité de la guérison à dater du jour où la paralysie commence à régresser).

La thèse de PERY rapporte 14 cas de paralysie tardive et un cas de paralysie précoce et grave.

Les cas rapportés dans les cliniques de TROUSSEAU concernent également des formes tardives et extensives.

La même année, MAINGAULT publie un mémoire dans les *Actes de la Société Médicale des Hôpitaux*. Il rapporte 4 cas de paralysie précoce grave et 37 cas de paralysie tardive extensive apparue 2 ou 3 semaines après la fin de la maladie.

En 1861, ROGER rapporte dans les *Actes de la Société Médicale des Hôpitaux* une série d'observations de paralysie diphtérique. Son travail présente un très gros intérêt car on voit apparaître dans sa nomenclature des paralysies précoces et bénignes au nombre de 11. Les paralysies graves sont au nombre de 16 et encore est-il impossible de savoir rétrospectivement si la mort précoce fut le fait de la paralysie ou des complications broncho-pneumoniques. Enfin il rapporte 12 cas de paralysies extensives dont 3 mortelles.

Un peu plus tard, en 1878, nous trouvons la thèse de MAGNE, qui rapporte 6 cas de paralysie précoce grave et 6 cas de paralysie extensive et tardive ; une 13^e observation est très intéressante, car elle montre bien une *évolution en deux temps* : d'abord une paralysie du voile précoce, bénigne, qui s'améliore, puis une nouvelle paralysie du voile, suivie d'extension et de mort.

Si nous résumons l'impression qui se dégage des observations de paralysie diphtérique avant l'ère sérologique, il saute aux yeux que les formes les plus connues furent les *paralysies précoces graves* et les *paralysies tardives extensives*. Ces dernières surtout ont intéressé nos devanciers car elles posaient le problème de leur étiologie et de leur pathogénie. La théorie inflammatoire toujours en honneur ne suffisait plus à leur explication.

Quant aux *paralysies bénignes précoces*, elles semblent avoir été beaucoup moins connues. Pour quelle raison ? Elles existaient certainement puisque ROGER, en 1860, en rapporte 11 cas, puisque MAGNE en 1878, rapporte un cas de paralysie précoce bénigne du voile nettement séparé d'une rechute avec extension. Si les cliniciens de cette époque avaient observé, aussi souvent que nous l'observons dans les jours qui suivent l'angine diphtérique, l'apparition d'une paralysie vélo-palatine, nul doute qu'ils n'auraient plus tôt rattaché la paralysie du voile et les paralysies des membres à l'angine diphtérique survenue un mois auparavant. En fait, avant l'ère du sérum on observait surtout des paralysies tardives et extensives, les paralysies précoces et localisées étaient certainement beaucoup plus rares.

L'introduction de la sérothérapie antidiphtérique eut-elle une influence marquée sur l'apparition des paralysies ? Là encore il est difficile d'avoir une opinion impartiale, car ce qui a retenu l'opinion des cliniciens de cette époque c'est bien plus l'action du sérum sur l'extension des fausses membranes vers le larynx que son action sur les accidents toxiques éloignés ; la mortalité tombait verticalement de ce fait, la question des paralysies disparaissait un peu de l'actualité médicale.

L'article de GRANCHER et BOULLOCHE dans le traité de BROUARDEL et GILBERT fut rédigé en 1894 et une note nous avertit de l'extension de la sérothérapie entre la rédaction de l'article et sa parution.

« Les paralysies, disent-ils, sont toujours un accident tardif ; elles se montrent d'ordinaire 8 à 15 jours après la disparition des signes locaux, parfois beaucoup plus tard ; un mois et demi ou deux après la guérison de l'angine ».

Cette introduction à l'étude des paralysies pose admirablement le problème, à condition cependant de ne pas oublier que l'expérience de GRANCHER et BOULLOCHE en 1894, portait principalement sur des malades n'ayant pas reçu d'injection de sérum. Pour eux la fin des

signes locaux s'inscrivait du 5° au 6° jour dans les formes bénignes (qui ne s'accompagnaient pas plus de paralysie qu'aujourd'hui), du 10° au 15° jour seulement dans les formes extensives récidivantes, formes éminemment génératrices de paralysies.

D'autre part, GRANCHER et BOULLOCHE connaissaient, en 1894, les paralysies précoces et bénignes : « Quand elles apparaissent, ce qui d'ailleurs est exceptionnel, au cours de la période aiguë, elles restent ordinairement limitées au voile du palais ». Nous trouvons dans cette phrase deux affirmations capitales : les paralysies très précoces sont rares à cette époque, elles sont localisées.

SEVESTRE et MARTIN, dans leur article du traité de GRANCHER-MARFAN-COMBY paru en 1897, font une très large part au sérum, à son action, à ses accidents. Nous y lisons : « La paralysie diphtérique débute généralement dans la convalescence, après que les fausses membranes ont disparu. Cependant elle peut être plus précoce, survenir pendant l'évolution locale de la maladie, du 5° au 11° jour, ou même dans certains cas exceptionnels, du 2° au 3° jour. D'autre part elle peut être tardive et se montrer du 30° au 35° jour ». C'est ici la description qui nous semble le plus près des faits : elle se rapproche de celle que nous avons établie sur 324 observations. Précoce aux environs du 8° jour, tardive du 30° au 35° jour. Ces dates correspondent aux deux maximums de fréquence que l'on aperçoit nettement sur la courbe de la page.

« Dans le cas où elle se montre de bonne heure, elle est en général plus bénigne, plus limitée, les cas de paralysie intense généralisée débute à une époque plus tardive. On signale même des cas où la paralysie, après avoir débuté dans les premiers jours en restant limitée, disparaît, puis reparaît plus tard, sous une forme différente. Peut-être y aurait-il lieu sous ce rapport d'en distinguer deux formes : l'une précoce bénigne, l'autre tardive et grave ». Là encore, il y a concordance, comme nous le verrons, entre nos constatations et celles de SEVESTRE et MARTIN. Sans doute peut-on leur reprocher un excès de systématisation qui s'accuse encore dans la phrase suivante : « La marche de la paralysie diphtérique est très variable ; la forme limitée a généralement une durée courte, même d'autant plus courte que l'apparition a été plus précoce ».

Ces auteurs examinent à la lumière de quatre années de sérothérapie l'influence du sérum sur les paralysies diphtériques. « Il ne semble pas, comme on l'avait d'abord pensé que la paralysie diphtérique soit moins fréquente depuis l'emploi du sérum. Peut-être est-il cependant nécessaire de faire ici une distinction. Les paralysies précoces généralement légères, limitées au voile du palais, sont certainement aussi fréquentes ; elles le seraient même un peu plus et il n'y aurait pas lieu de s'en étonner, puisqu'on voit guérir aujourd'hui des cas de diphtérie grave qui se seraient terminés autrefois par la mort avant l'apparition des paralysies. »

Dans le traité DEBOVE-ACHARD paru en 1896 l'article de BOURGES, écrit en 1894, reflète les mêmes idées quant à la date de l'apparition des paralysies et leur évolution.

Dans le traité *Les Maladies des enfants*, de V. HUTINEL, paru en 1909, un très court chapitre est consacré aux paralysies diphtériques. Nous y trouvons émise l'opinion que les paralysies ont peut-être

augmenté depuis la sérothérapie. Quant à la marche des paralysies, il semble que V. HUTINEL distingue deux sortes de paralysies précoces, l'une grave, l'autre bénigne. Voici les phrases concernant l'évolution de la paralysie : « Lorsque la paralysie diphtérique se montre dès le début de l'angine diphtérique grave, elle peut être rapidement envahissante et se terminer par la mort. C'est en somme une intoxication diphtérique rapide avec paralysie; mais en général il existe en même temps d'autres symptômes d'intoxication. La paralysie diphtérique reste très souvent limitée au voile du palais; elle a pour cause une névrite des nerfs du voile du palais, elle est locale et périphérique, sa guérison survient toujours.

« Les paralysies qui apparaissent plus tard et qui se généralisent peuvent présenter une marche progressive, envahissante, intéresser les muscles respiratoires et amener des complications cardiaques et pulmonaires; elles sont d'origine centrale ».

Après 1900 s'ouvre dans l'étude des paralysies diphtériques une nouvelle période, c'est plus une époque expérimentale que clinique, et c'est peut-être pour n'avoir pas assez confronté l'expérimentation et la clinique qu'une certaine confusion a pu régner dans la classification des paralysies diphtériques.

Différents facteurs sont intervenus dans la genèse de cette confusion. Presque toujours la date des paralysies est calculée à partir de la chute des fausses membranes et nous avons montré que cette date s'est trouvée singulièrement avancée du fait de la sérothérapie. De plus, on a trop cru que la plupart des risques de mort étaient enrayés du jour où l'extension des fausses membranes vers le larynx était arrêtée. MARFAN a eu le grand mérite d'individualiser le syndrome secondaire de la diphtérie maligne, déjà décrit d'ailleurs par TROUSSEAU, mais oublié depuis. MARFAN a montré comment une paralysie précoce du voile, indice d'une résorption toxique, pouvait être le signe avant coureur d'un syndrome malin secondaire. Mais, à notre avis, on a trop fait une équation : *paralysie précoce* = *paralysie grave*. Comme corollaire de cette affirmation, on a dit : *paralysie tardive* = *paralysie bénigne*. Il y a là une exagération dans la systématisation.

Il a fallu les rappels de nombreuses observations de paralysies diphtériques tardives avec une issue fatale pour faire revenir sur la bénignité de ce pronostic. C'est l'œuvre de GRENET et MEZARD d'avoir insisté sur le cap du 50^e jour. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur la signification et la valeur de cette notion.

C'est également dans l'œuvre de GRENET que nous trouvons la meilleure description clinique contemporaine des paralysies diphtériques. Quant à la valeur pronostique des paralysies précoces, il se rapproche des idées de MARFAN : « Une paralysie tardive du voile, succédant à une angine de gravité moyenne à toutes probabilités de rester localisée et de guérir sans incidents; dans quelques cas, il peut cependant se faire une généralisation, mais les formes mortelles restent dans ces conditions la très grande exception. Une paralysie précoce du voile comporte toujours des réserves quant au pronostic, on peut craindre l'apparition d'un syndrome malin, ou bien la généralisation avec extension aux centres bulbaires et reprise du syndrome toxique. Mais il peut arriver que dans une telle forme, la paralysie du voile s'améliore beaucoup, quoique d'une manière incomplète : ne pas se

hâter alors d'affirmer la guérison, et ne pas oublier la recrudescence des accidents entre le 35^e et le 40^e jour ».

C'est sur cette opinion de GRENET que nous terminons cet exposé historique. Nous verrons dans les pages suivantes que nous nous écartons peut-être un peu de ces affirmations, nous sommes beaucoup moins pessimistes quant à la valeur d'une paralysie précoce.

Ce rappel historique nous permet de conclure : Avant la sérothérapie, les paralysies qui semblent avoir été les mieux connues furent les paralysies tardives et extensives ainsi que les précoces graves. Depuis la sérothérapie, les formes précoces semblent plus fréquentes ; les uns, SEVESTRE et MARTIN, les ont considérées comme bénignes, les autres, MARFAN, GRENET, les considèrent comme graves, ou tout au moins comme indice de gravité.

CHAPITRE II

ESSAI DE CLASSIFICATION ET DE DESCRIPTION DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

I. — Le Matériel d'Etude

Les observations de paralysie diphtérique que nous avons pu recueillir à l'hôpital du Bastion 29, et à l'hôpital Claude Bernard nous avaient déjà orienté vers quelques idées quant à la classification des paralysies dyphthériques. Nous avons complété cette documentation avec des observations recueillies à l'hôpital Trousseau (1) et à l'hôpital des Enfants Malades, ce qui porte à 324 le nombre des paralysies dont nous possédons les dates exactes d'apparition et l'évolution (2).

Toutes ces observations sont résumées succinctement dans les tableaux que l'on trouvera aux pages suivantes.

Pour chacune nous donnons l'âge, la date de la première injection, la quantité de sérum injectée, la durée de la sérothérapie, la date d'apparition des différentes paralysies.

Les observations du Bastion 29 et de l'hôpital Claude Bernard sont pour la plupart rapportées *in extenso* dans la dernière partie de cette thèse. Chez un grand nombre de malades, nous avons suivi la courbe des anti-toxines dans le sérum, soit pendant l'évolution de toute la maladie, soit seulement à partir de l'apparition des paralysies. Pour chaque observation, nous donnons le numéro du dossier de l'hôpital, et nous faisons précéder chaque cas d'un numéro d'ordre personnel qui sera le même dans ce chapitre, dans le chapitre « Dosage des anti-toxines », et dans le chapitre « Observations », c'est également ce numéro que nous indiquerons toutes les fois que nous ferons allusion dans le texte à un cas particulier.

Toutes nos observations ont été classées en fonction de la date

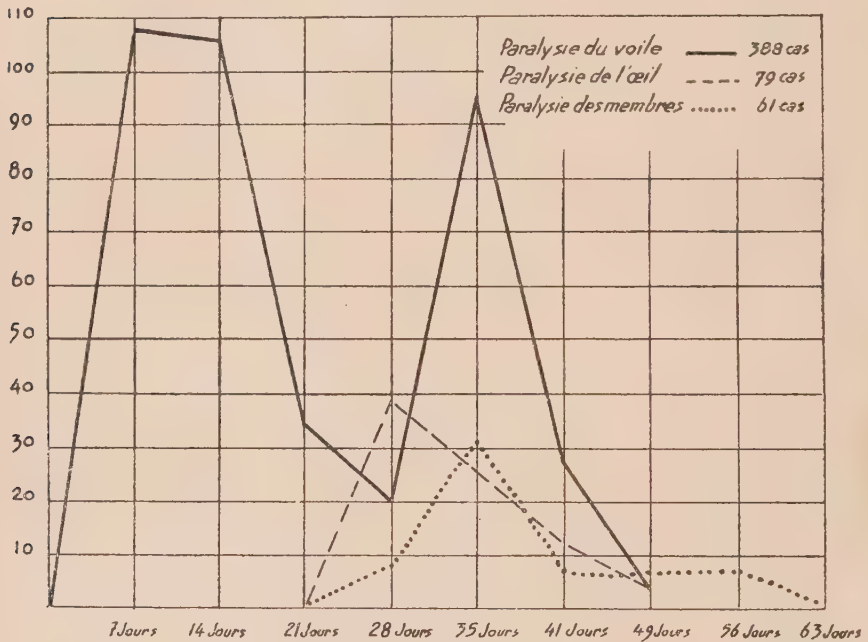
(1) Les observations de l'hôpital Trousseau suivies par M. MARQUEZY sont rapportées dans la thèse de Mlle Ronget, Paris 1933.

(2) Nous avons systématiquement éliminé dans notre étude les paralysies exceptionnelles et nous ne ferons jamais allusion qu'à des cas de diphtéries pharyngées.

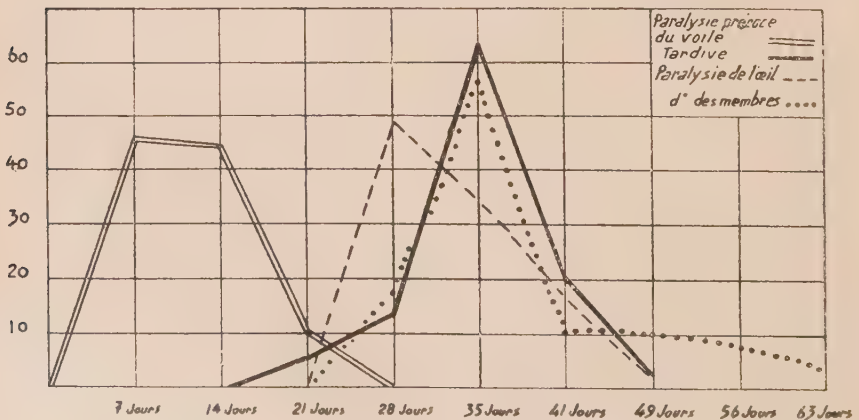
d'apparition de la paralysie et du caractère localisé ou extensif, grave ou bénin des accidents. Nous avons considéré comme PARALYSIES GRAVES toutes celles qui se sont accompagnées à un moment quelconque de signes mettant en danger la vie du malade, à plus forte raison celles qui s'accompagnaient d'issue fatale.

LA COURBE NUMÉRO 1 montre la répartition générale des dates d'apparition de toutes les manifestations paralytiques. LA COURBE NUMÉRO 2 montre la répartition générale de tous les cas de paralysie, chaque type étant ramené à cent cas.

COURBE N° 1



COURBE N° 2



Le résultat donné par le collationnement de toutes ces paralysies a confirmé ce que nous pensions d'après nos observations personnelles.

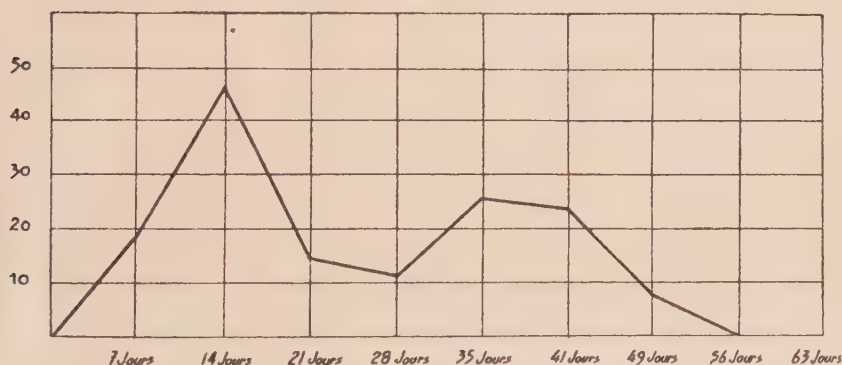
1° *Les paralysies précoces et les paralysies tardives du voile ne sont pas réunies par toute une série de formes de transition, ce sont deux choses totalement différentes.*

LES PARALYSIES PRÉCOCES ont leur maximum de fréquence entre le 7^e et le 14^e jour, pendant le deuxième septénaire.

LES PARALYSIES TARDIVES ont leur maximum de fréquence à la fin du cinquième septénaire.

La fin du troisième septénaire et le début du quatrième (18^e au 25^e jour) sont remarquables par l'absence presque totale d'éclosion de paralysie, cette époque marque le fossé qui sépare les formes précoces des formes tardives. Il est intéressant de remarquer que notre répartition des paralysies est exactement superposable à celle de MUHLENKAMPF ; la courbe que nous obtenons en répartissant tous nos cas de paralysies (courbe n° 1) présente les mêmes accidents que la courbe obtenue avec les chiffres donnés par cet auteur, à savoir un premier clocher qui s'étale sur les 3 premières semaines avec maximum la 2^e semaine, et un second clocher s'étalant sur la 5^e et 6^e semaine (courbe n° 3).

COURBE N° 3



L'étude de nos courbes et certains caractères doivent faire rattacher aux paralysies précoces quelques cas de paralysies survenues le 18^e, 19^e et 20^e jour. De telles formes seraient indiscutablement tardives pour les classiques. Toute une série de faits cependant sur lesquels nous aurons à revenir nous oblige à penser qu'il est absolument exceptionnel qu'une paralysie présentant les caractères d'une paralysie tardive apparaisse avant le 20^e jour.

II° *La paralysie précoce du voile est pure, isolée, associée à aucune autre manifestation paralytique ; la paralysie tardive du voile, au contraire, est souvent associée à d'autres manifestations paralytiques (œil ou membres inférieurs).*

III° Les paralysies qui s'accompagnent de signes de gravité se

groupent dans les trois premiers septénaires. Mais durant ces trois premiers septénaires *le nombre des paralysies bénignes reste de beaucoup supérieur à celui des paralysies graves*. C'est pourquoi, à côté des paralysies précoces qui s'accompagneront à un moment donné de signes de gravité, nous individualiserons après SEVESTRE et MARTIN une forme bénigne qui semble avoir été injustement oubliée au profit des formes graves.

IV° Enfin, les formes précoces et tardives peuvent *s'intriquer pour réaliser des paralysies évoluant en deux temps*,

Le tableau suivant donne la répartition des cas observés.

REPARTITION DES PARALYSIES

1° SUIVANT LA DATE D'APPARITION :

Paralysies précoces pures	136
» tardives pures	87
» ayant évolué en deux temps, précoces puis tardives	101
Total	324

2° SUIVANT L'EXTENSION :

a) Localisées :

<i>au voile</i> , précoces	136
» tardives	52
» en deux temps	29
<i>à l'œil</i>	5
<i>aux membres</i>	0
Total	222

b) Extensives :

à début tardif	30
à début précoce avec reprise et extension	72
Total	102

3° AU COURS DES PARALYSIES EXTENSIVES :

Le voile a été pris	102 fois
L'œil	74 »
Les membres	61 »
La paralysie a été généralisée	12 »

4° TABLEAU RÉCAPITULATIF :

Nombre total des paralysies du voile	(1) 388
» » de l'œil	79
» » des M. I.	61
» » généralisées	12

5° SUIVANT LA GRAVITÉ :

La paralysie a été accompagnée pendant son évolution de signes graves mortels ou non, d'origine diphtérique, dans 78 cas.

46 fois, il s'agissait d'une paralysie précoce localisée au voile, 8 fois seulement il y a eu guérison.

32 fois, il s'agissait d'une paralysie tardive (ou ayant évolué en deux temps), 18 fois il y a eu guérison.

La mortalité totale a donc été de 52 sur 324 cas, soit 16 %.

(1) Les 388 cas de paralysie du voile comprennent :

	Paralysies précoces	Paralysies tardives
90 paralysies précoces bénignes	90	
46 paralysies précoces graves.	46	
29 paralysies précoces suivies d'une reprise tardive localisée	29	29
72 paralysies précoces suivies d'extension ; cette extension tardive a touché le voile à nouveau 40 fois	72	40
52 paralysies tardives localisées		52
30 paralysies tardives extensives		30
Total	237	151

Nota. — Les chiffres que nous venons de donner appellent quelques comparaisons avec ceux de Mühlenkampff.

	OBS. MUHLENKAMPF 150 cas	OBS. PERSONNELLES 324 cas
Paralysies précoces	54 %	72 %
» tardives	46 %	28 %
Mortalité	19 %	16 %
Atteintes isolées du voile	50 %	67 %
Atteintes de l'œil	13 %	24 %
Atteintes des membres infér.	13 %	18 %

RESUME DES OBSERVATIONS

Nous donnons ici les principales indications concernant les 324 observations que nous avons étudiées, les observations dont le numéro d'ordre est souligné donne lieu à un exposé plus complet dans la dernière partie de ce travail. Nous groupons nos observations sous les titres suivants :

1° PARALYSIES PRÉCOCES :

- a) bénignes ;
- b) graves.

2° PARALYSIES ÉVOLUANT EN DEUX TEMPS :

- a) localisées au voile ;
- b) extensives.

3° PARALYSIES TARDIVES :

- a) localisées ;
- b) extensives.

Note préliminaire. — Toutes les angines diphthériques ne sont pas au même titre facteurs de paralysies diphthériques ; durant notre étude nous emploierons la classification des angines adoptée par M. MARQUEZY dans sa communication à l'Académie de Médecine du 29 janvier 1931.

ANGINES BÉNIGNES. — « Dans les angines bénignes les symptômes locaux font toute la maladie. Les fausses membranes blanc jaunâtre sont limitées aux amygdales sans caractère de gravité. » Ces angines bénignes sont exceptionnellement suivies de paralysie. Comme nous le verrons, il faut presque toujours un facteur occasionnel pour qu'apparaisse cette complication.

ANGINES GRAVES. — « A côté de ces formes bénignes, on doit individualiser des angines graves. La confluence des fausses membranes, leur tendance à l'extension rapide, l'importance de l'adénopathie et de la périadénite permettent de les séparer des formes bénignes. Par contre, l'absence d'hémorragie, la minime réaction de la muqueuse sous-jacente, empêchent de les confondre avec les angines malignes. D'ailleurs l'état général apparaît excellent ; il est fréquent cependant de noter de petits signes d'intoxication ; une pâleur légère, parfois quelques modifications du pouls, et ultérieurement, on voit évoluer une paralysie vélopalatine. »

ANGINES MALIGNES COMMUNES. — « Les angines malignes communes se sont présentées suivant le tableau habituel ; très vite les fausses membranes envahissent la gorge ; leur aspect est tout à fait différent ; ce sont des fausses membranes gris-verdâtres, parsemées de points hémorragiques ; la muqueuse est très œdématisée ; la réaction périganglionnaire toujours importante, l'haleine très fétide. Au bout de quelques jours, alors que s'améliore l'état local, l'état général reste sérieux, constamment on voit apparaître des troubles cardiaques, fréquemment on voit apparaître une paralysie du voile du palais et des membres, et dans quelques cas, on voit se dérouler tous les éléments du syndrome secondaire tel qu'il a été décrit par M. MARCHAND. »

ANGINES MALIGNES HYPER-TOXIQUES. — « Les symptômes locaux sont les mêmes que dans la forme précédente, le jetage est souvent plus marqué, mais alors que dans les angines malignes communes les signes d'intoxication sont habituellement tardifs, ils sont ici immédiatement au premier plan. D'emblée, l'asthénie considérable, la pâleur, l'agitation, les hémorragies aux piqûres, les troubles cardiaques, l'hépatomégalie, les vomissements, les paralysies précoces indiquent une véritable sidération de tous les parenhymes. »

Angines bénignes ;

Angines graves ;

Angines malignes communes ;

Angines malignes hypertoxiques

sont les 4 catégories auxquelles nous serons continuellement obligé de faire allusion au cours de cette étude des paralysies diphtériques.

1° Paralysie

a) BÉNIGNES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1930						
1	31	6	Trousseau	3° jour	grave	108.000
2	33	8	— —	2	—	174.000
3	53	14	— —	—	—	81.000
4	57	3	— —	4°	maligne	190.000
5	119	13 m.	— —	5	—	210.000
6	144	12	— —	4	—	430.000
7	165	4	— —	4	—	170.000
8	441	4	— —	3	—	290.000
9	468	13	— —	3	grave	105.000
10	473	3	— —	4	maligne	270.000
1931						
11	4	5	Enf. Malades	3	grave	57.000
12	163	—	—	—	bénigne	69.000
13	215	6	—	4	maligne	229.000
14	404	8	—	—	grave	207.000
15	421	—	—	2	maligne	240.000
16	573	9	—	3	bénigne	75.000
17	7	11	Trousseau	3	grave	130.000
18	33	4	—	3	—	33.000
19	62	4	—	6	maligne	63.000
20	112	14	—	—	—	66.000
21	170	7	—	3	grave	95.000
22	211	4	—	9	—	110.000
23	274	13	—	3	maligne	226.000
24	259	7	—	—	grave	78.000
25	403	7	—	2	—	75.000
26	428	5	—	—	—	66.000
1932						
27	43 bis	4	Enf. Malades	6	—	105.000

Nota. — Les observations de l'Hôpital Trousseau se trouvent dans la thèse de M.
Les observations de l'Hôpital des Enfants Malades se trouvent pour la

précoces

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
9 jours	9 ^e jour	10 ^e jour					
14	8	8					
8	11	15					
8	5	7					
8	7	9					
10	6	7					
		15					
8	8	6					
8	9	16					
10	8	6					
5	10, 11, 12, 13	11					
6	9	16					Rougeole le 16 ^e jour. Meurt de bronchopneumonie.
11		14					
10	15 à 17	19					
8	9 à 12	10					
6	13 à 14	14					
5	9	3					
4	15	15					
5	8	6					
4		7					P. du voile traitée par 60.000 U. A.
5	6	10					
10		6					P. du voile traitée par 48.000 U. A.
9	4	8					
		11					Vacciné correctement.
5	7	6					Vacciné correctement.
8	12	11					
	8	9					Scarlatine le 3 ^e jour

get. (Paris 1933).

f. extensives) dans la thèse de Faye. (Paris 1936).

Paralysies

a) BÉNIGNES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
28	50	8	Enf. malades	2	grave	171.000
29	84	2	—	2	bénigne	50.000
30	600	4	—	2	grave	174.000
31	252	13	Trousseau	4	—	144.000
32	273	10	—	—	—	72.000
33	298	11	—	3	—	135.000
34	330	11	—	6	maligne	275.000
35	335	5	—	5	grave	75.000
36	346	3	—	4	—	102.000
37	388	8	—	—	—	54.000
38	422	5	—	—	—	190.000
39	432	5	—	9	—	78.000
40	498	7	—	3	maligne	135.000
41	520	7	—	4	grave	90.000
42	528	10	—	5	—	84.000
43	531	22 m.	—	—	—	189.000
44	352	8	—	—	—	90.000
45	520	7	—	4	—	90.000
46	569	6	—	2	—	78.000
47	572	4	—	3	—	80.000
48	575	5	—	5	—	60.000
49	581	2	—	2	—	80.000
50	603	7	—	3	—	120.000
1933						
51	1	18	Bast. 29	—	bénigne	20.000
52	30	8	Enf. malades	—	—	54.000
53	39 bis	6	—	4	grave	95.000
54	72	6	—	3	—	33.000
55	196	6	—	3	—	140.000
56	331	10	—	3	—	30.000
57	380	2	—	—	bénigne	35.000
58	388	7	—	3	—	30.000
59	396	3	—	—	—	12.000

précoces (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
8		15					P. V. traitée par 36.000 U. A.
5	10 à 12	10					
7	7 à 16	11					
10	6	6					
	8	8					
16	6	10					
18	5	2					Le jour des accidents sériques, augmentation considérable de la P.V.
5	9	10					
6		3					
5	11	8					
15	6	7					
5	9	10					
15	11	11					Vacciné
4		8					
6	13	3					
8	8	3					
4	9	4					
		11					
7	10	11					Vacciné
6		7					
11		6					
5		7					
5	11	12					
1	10	7					Eczéma généralisé Vacciné
3		14					
3	3 - 4	10					
2		6					
	5 à 8	9					
		6					
2	16 à 18	19					Accidents sériques ex- trêmement marqués
2		8					
1	2 - 3 et 6	7					

Paralysies

a) BÉNIGNES

No	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
60	405	8	Enf. Malades	2	—	18.000
61	432	4	—	2	—	30.000
62	437 bis	12	—	3	grave	60.000
63	445	2	—	2	—	—
64	505	9	—	6	—	60.000
65	532	3	—	4	—	150.000
1934						
—	—	—	—	—	—	—
66	26	6	Bast. 29	4	—	35.000
67	81	29	—	2	bénigne	20.000
68	118	21	—	3	maligne	45.000
69	147	18	—	2	bénigne	20.000
70	222	6	—	2	grave	15.000
71	226	13	—	3	—	50.000
72	418	12	—	2	—	50.000
73	431	18	—	5	—	62.000
74	116	3	Enf. malades	1	—	21.000
75	157	10	—	4	—	70.000
76	305	14	—	2	—	160.000
77	312	6	—	4	—	95.000
78	337	9	—	2	—	110.000
79	407	5	—	—	—	30.000
80	445	3	—	—	—	45.000
1935						
—	—	—	—	—	—	—
81	4.286	18	Cl. Bernard	7	—	10.000
82	5.958	25	—	3	maligne	40.000
83	4.652	2	—	—	grave	15.000
84	205	25	—	3	—	65.000
85	56	4	Enf. malades	—	croup	36.000
86	81	5	—	2	grave	100.000
87	141	6	—	—	—	30.000
88	246	4	—	—	—	25.000

récoques (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
1		8					
2		16					
2		7					
		8					
4	8 - 9	3					
4	9	8					
		6					
1	10	10					
		7					
1	7	14					Accidents sériques ex- trêmement violents
1		4					
1		3					
5		8					
3		7					
4		18					Scarlatine le 17 ^e jour. Meurt de scarlatine
3		5					
5		7					
4		7					
4		6					
3	6	7					
2		8					
1		8					
2		5					
		11					
4		8					
2	8 à 14	14					Complicé ultérieure- ment de bronchopneu- monie et mort. Scarlatine le 5 ^e jour.
3		6					
2		7					
		8					

Paralysies

a) BÉNIGNES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1936						
89	322	25	Cl. Bernard Enf. malades		— bénigne	20.000
<u>90</u>		5				12.000

b) GRAVES (associées à des signes de gravité)

1°) Non mortelles

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1930						
91	195		Trousseau	3	maligne	150.000
92	226	7	—	4	—	222.000
93	410	6	—	3	—	210.000
94	411		—	3	—	250.000
1932						
95	314	12	—	3	—	180.000
1934						
96	26	5	Enf. Malades	5	—	132.000
97	111	4	—	3	—	30.000
98	246	3	—	3	—	74.000

récoques (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
1		6					Eruption de rougeole le 20 ^e jour.
2		20					

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
11		5					Syndrome secondaire le 20 ^e jour
14		5					Syndrome secondaire le 8 ^e jour.
8	8	12					Vacciné - Syndrome se- condaire.
9		6					Vacciné - Syndrome se- condaire le 10 ^e jour.
11	9	6					Syndrome secondaire le 6 ^e jour.
4		13					Syndrome secondaire le 13 ^e jour.
3	10 - 11	5					Syndrome secondaire le 13 ^e jour.
3		7					Syndrome secondaire le 12 ^e jour.

Paralysies

b) GRAVES (associées à des signes de gravité) 2°) Mortelles

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1930						
99	120	2	Trousseau	4	Hypertox.	111.000
100	130	4	—	4	—	220.000
1931						
101	71	3	Enf. Malades	8	—	99.000
102	71 bis	2	—	7	maligne	207.000
103	651	6	—	6	Hypertox.	210.000
104	188	9	—	3	—	95.000
1932						
105	343	8	Trousseau	5	—	93.000
106	587	14	—	16	maligne	87.000
107	485	5	—	5	Hypertox.	90.000
108	658	1	Enf. Malades	8	—	100.000
1933						
109	302	7	—	4	—	84.000
110	308	20 m.	—	3	—	60.000
111	312	6	—	10	—	105.000
112	316	6	—	3	—	100.000
113	324	5	—	4	—	66.000
114	328	13	—	2	maligne	200.000
115	394	10	—	4	Hypertox.	180.000
116	416	7	—	4	—	110.000
117	453	4	—	4	maligne	40.000

précoces (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
5 10		3 7					Syncope mort, le 5 ^e jour. Mort le cinquième jour. Syndrome secondaire et mort.
5 12 10 5	7 - 9	5 9 9 3					Mort. Mort le douzième jour. Mort le dixième jour.
8 7 6 4		7 10 2 5					Syndrome secondaire au 19 ^e jour et mort. Synd. second. au 12 ^e jour, syncope le 16 ^e . Mort le sixième jour. Mort le neuvième jour.
2 4 4 4 5 4 2		4 5 12 8 8 7 6 7 6					Mort le onzième jour. Mort le septième jour. Syncope le 17 ^e jour. Syndr. second. le 10 ^e jour, mort le 13 ^e . Syndr. second. le 6 ^e jour mort le 10 ^e . Syndr. second. le 5 ^e jour, mort le 19 ^e . Syndr. seconr. le 6 ^e jour, mort le 8 ^e . Syndrome secondaire le 3 ^e jour, mort le 13 ^e . Syndrome secondaire le 4 ^e jour, mort le 8 ^e .

Paralysie

b) GRAVES (associées à des signes de gravité)

2°) Mortelles

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
118	512	2	Enf. malades		Hypertox.	30.000
1934						
119	42 bis	7	—	4	maligne	88.000
120	168		—	3	Hypertox.	150.000
121	207	6	—		—	95.000
122	238	7	—	2	—	80.000
123	253	11	—		—	90.000
124	260	7	—	5	—	80.000
125	285	4	—	4	maligne	300.000
		4				
126	300	4	—		Hypertox.	125.000
127	373	8	—	4	—	90.000
128	382	5	—		—	90.000
129	127	25	Bast. 29	3	—	85.000
1935						
130	29	5	Enf. Malades	4	maligne	30.000
131	121	2	—	5	Hypertox.	50.000
132	232	8	—	2	—	50.000
133	277	7	—	3	maligne	65.000
134	1.181	4	Cl. Bernard	3	—	40.000
1936						
135	79	16	—		Hypertox.	110.000
136	291	29	—		maligne	75.000

récoques (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
2		8					Mort le 9 ^e jour.
4		4					Syncope le 9 ^e jour.
4		6					Syndrome secondaire le 8 ^e jour, mort.
3		4					Mort.
2		2					Scarlatine le 2 ^e jour. - Mort.
3		7					Syndr. secondaire au 19 jour. Mort.
3	5 - 10	9					Syndr. secondaire le 8 ^e jour et mort le 11 ^e .
6		2					Syndr. secoddaire et mort le 28 ^e jour.
4		6					Syndr. secondaïre et mort le 8 ^e jour.
5	8	7					Mort le 8 ^e jour.
4		8					Mort le 10 ^e jour.
3		3					Syncope et mort.
2		8					Mort le 9 ^e jour.
2		6					Syncope et mort.
1		6					Mort le douzième jour.
7		8					Syndr. secondaire prolongé. Mort le 33 ^e jour.
2		3					Scarlatine au 3 ^e jour. - Mort.
5		7					Meurt le 10 ^e jour.
2		3					Syndrome secondaire se prolongeant jusqu'au 38 ^e jour. Mort par syncope.

2° Paralysies évoluant en der

1°) LOCALISÉES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1931						
137	42	11	Enf. Malades	3	grave	78.000
138	419	6	—	2	—	172.000
139	666	6	—	2	—	408.000
140	217	8	Trousseau	4	maligne	180.000
141	8	10	—	9	grave	48.000
142	17	6	—		maligne	54.000
143	442	5	—	4	—	110.000
1932						
144	244	2	Enf. Malades	2	bénigne	15.000
145	390	10	—	3	maligne	228.000
146	432	3	—		bénigne	84.000
147	485	1	—	2	grave	252.000
148	506	12	—	5	maligne	318.000
149	535	7	—		grave	120.000
150	681	3	—	5	—	111.000
151		21 m.	Trousseau	4	maligne	87.000
1933						
152	31	7	Enf. Malades	4	grave	360.000
153	227 bis	6	—	2	—	102.000
154	314	7	—	4	grave	80.000
155	320	11	—		—	68.000
156	332	5	—	2	—	48.000
157	335	12	—	2	bénigne	42.000
158	354	12	—	7	grave	68.000

temps (Précoces puis tardives)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
4	4-11	11	38				Rougeole au 26 ^e jour. 8 jours syndr. secondai- re, 2 ^e P.V. traitée par par 100.000 U.A. 1 ^{re} P.V. traitée par 60.000 U.A. 1 ^{re} PV traitée par 60.000 Unités Antitoxiq. 2 ^e PV traitée par Sydr. sec. le 10 ^e jour.
8	5	11	32				
9	10-13	17	41				
16		6	40				
10		2	40				
5		7	35				1 ^{re} PV traitée par 36.000 U.A. Meurt de complications pulmo- naires non paralytiques Vacciné. Vacciné. Vacciné. Scarlatine au 54 ^e jour. 2 ^e PV traitée par
6	7	19	40				
3		14	31				
6	10-16	5	35				
4		7	35				
6	8 à 10	15	33				Rougeole le 17 ^e jour.
4	2	3	37				
6		6	35				
8	9-11	14	32				
10		10	33				
4	12	12	32				
		20	33				
		21	38				
3		13	39				
2		8	38				
2		11	31				
7	9-14	9	32				

2° Paralysies évoluant en deu

1°) LOCALISÉES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
1934						
159	232	3	Enf. malades	2	grave	123.000
160	326	4	—	3	—	150.000
161	439	6	—	8	bénigne	6.000
162	299	15	Bast. 29	5	grave	20.000
163	332	39	—	8	maligne	100.000
164	4.853	26	Cl. Bernard	3	grave	35.000
1935						
165	148	6	Enf. Malades	2	maligne	70.000

2°) EXTENSIVES

1930						
166	71	7	Trousseau	4	maligne	156.000
167	96	11	—		—	60.000
168	176	4	—	3	—	186.000
169	143	4	—	6	—	156.000
170	194		—		—	120.000
1931						
171	13	4	Enf. malades		—	129.000
172	21	3	—	4	grave	164.000
173	48	9	—		—	165.000
174	201	5	—		—	15.000
175	256	7	Enf. malades	4	maligne	126.000
176	290	7	—	3	—	147.000

mps (Précoces puis tardives) suite

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
7	9-10-11	8	37				Scarlatine le 33 ^e jour. - Mort de scarlatine.
4	9	6	32				
1		11	33				Angine bénigne traitée très tardivement (8 ^e j.)
2		17	31				
2		3	40				Syndr. second. précoce. Paralysie apparue le jour même de la sortie.
2		14	35				
3		5	37				Syndr. secondaire au dixième jour.
3		4					Syndrome secondaire le 10 ^e jour.
10		8			30		
8		7	32		32		Syndrome secondaire le 4 ^e jour.
14		15			30		PMI traitée par 18.000 U.A. Accidents sèr. ++
8	14	12		22			Syndrome secondaire le 12 ^e jour.
8	8 - 11	8	31		35		2 ^e PV traitée par 24.000 UA. Meurt le 38 ^e jour.
8		7	32		33		
10		6	36	25			2 ^e PV traitée par 30.000 UA.
8	8 - 9	10		27			
5		7		24			PV traitée par 42.000 UA.
8	10 - 11	11	32	40			

Paralysies évoluant en deu

2°) EXTENSIVES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
177	299	8	Enf. Malades	3	grave	184.000
178	337	5	—	3	—	105.000
179	467	12	—	3	—	246.000
180	489	5	—		maligne	234.000
181	490	10	—		grave	162.000
182	500	4	—	2	maligne	228.000
183	518	10	—	5	grave	144.000
184	556	2	—	2	maligne	90.000
185	575	6	—		grave	78.000
186	593	7	—	8	—	33.000
187	596	4	—	4	—	111.000
188	662	14	—	4	—	75.000
189	734	9	—	4	—	99.000
190	71	7	Trousseau	3	maligne	300.000
191	227	9	—	3	grave	126.000
1932						
192	273	8	—		—	54.000
193	336	6	—	6	maligne	125.000
194	354	4	—	5	—	70.000
195	369	12	—	3	—	108.000
196	373	10	—	7	—	110.000
197	2	6	Enf. malades	2	grave	213.000
198	102	8	—		maligne	189.000
199	128	8	—		—	75.000
200	227	10	—	2	grave	171.000
201	240	5	—	3	—	147.000
202	298	3	—	5	—	195.000

emps (Précoces puis tardives) suite

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
10	7 - 10	7		40			
7		15	40	41			
8	5-6-7	9	27	26			
7	6 - 11	10	34	31			
6	13 - 14	13	44	28			
8	7 - 8	11	33	28	36		
9		12		23			
7	9 - 14	8	31		36		Sérum entre la 2 ^e PV et la PMI. Vacciné.
5	7 - 8	11	36	32			
4			23	24			Rougeole le 10 ^e jour. Reprise du sérum pen- dant 11 jours avant les paralysies. Rougeole le 15 ^e jour.
8	9 - 13	17	32	31			
6	9 - 13	9	31	36			
7	9 - 15	15	32	29			
8		9		29			Syndrome secondaire le 5 ^e jour.
11		6		30			
	9	8	30	28			
7	8	8	38	30	38		Guéri le 70 ^e jour. Syndrome secondaire le 6 ^e jour.
4		6		23			
4		2	30		35	40	Mort le 41 ^e jour par pa- ralysie généralisée. Reprise du sérum le 22 ^e jour. Guéri le 70 ^e .
6	7	9	23	22	25		
9	13 14 15	12	29	23			
10	7 - 10	9	32	33			
7	8	18	35	29			
8	6 - 7	6	32	22	30		Mort le 42 ^e jour.
8		11	37	28	26		Mort le 38 ^e jour.
8		7	37	42	33		

Paralysies évoluant en der

2°) EXTENSIVES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
203	452	11	Enf. malades	3	Maligne	60.000
204	490	8	—	3	—	384.000
205	393	5	—	5	—	165.000
206	611	6	—	2	grave	260.000
207	648	10	—	5	—	216.000
1933						
208	65	16	Bast. 29	3	—	123.000
209	60 bis	5	Enf. malades	4	maligne	192.000
210	87	7	—	3	grave	200.000
211	197	12	—	3	maligne	164.000
212	361	22 m	—	3	grave	60.000
213	390	5	—	3	—	60.000
214	504	5	—	—	—	42.000
215	655	4	—	—	maligne	346.000
216	656	8	—	5	—	300.000
217	662	6	—	4	—	160.000
1934						
218	173	43	Bast. 29	6	—	40.000
219	319	42	—	—	grave	6.000
220	4713	19	Cl. Bernard	4	—	48.000
221	6	4	Enf. malades	3	maligne	120.000

emps (Précoces puis tardives) suite

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents sériques	1 ^o P. V.	2 ^o P. V.	P. O.	P. M. L.	P. G.	
7		6			30		Syndrome secondaire le 12 ^e jour. 60.000 U.A. du 31 ^e au 41 ^e jour.
7	7 - 11	7	41	37			
4		11	32	37			
5		8		28	25		
9	7 - 15	6	38	22			
	10	4	35	35			Meurt de paralysie gé- néralisée.
6	8	2			25		
6		11	33		40	45	
5		21	33	22			
4		15			26		
3	7	8			35		Aggravation le jour des accidents sériques; Rougeole le 23 ^e jour - Meurt le 27 ^e . Défaillance cardiaque du 35 ^e au 48 ^e jour. Incision d'un très gros abcès le 20 ^e jour.
3	16	12		33	35		
5		8	32			36	
4	8-9-10	6				28	
5	6	6		28			
1		6	29	15	50	65	Syndrome secondaire le 8 ^e jour. Mort par paralysie bronchique le 36 ^e j. Varicelle le 21 ^e jour - Mort le 28 ^e . Syndrome tardif malin et mort le 32 ^e jour.
1		6		30	60		
3		3	33	30	43		
5	10	10		31	33		
							Paralysie aggravée ap. 40.000 U.A. 27.000 U.A. après P.O. (voir observations).
							Défaillance cardiaque au 34 ^e jour.

Paralysies évoluant en der

2) EXTENSIVES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traitée le...	type d'angine	Dose de sérum
222	9	2	Enf. malades		Maligne	24.000
223	105	7	—	2	grave	60.000
224	116	13	—	3	maligne	70.000
225	225	8	—	3	—	100.000
226	227	12	—	4	—	66.000
227	284	7	—	3	grave	
228	193	5	—	5	maligne	93.000
1935						
229	Victor D.	4	—		—	40.000
230	319	8	—		—	50.000
231		9	—		—	40.000
232	240	27 m	—		grave	45.000
233	4963	17	Cl. Bernard	2	—	36.000
234	2651	37	—	3	—	30.000
235	202	38	—	4	maligne	70.000
236	679				grave	100.000
237	Bau	7	Enf. malades	3	—	45.000

mps (Précoces puis tardives) suite

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
2	11 - 12	14			20		Syndrome secondaire le quatrième jour.
2		8		37			
2		5		29			
3		8		26	34		
3		3		23	38		
		10		20			Vacciné.
3		14		27	31		
		16		42			
		8			32	34	
2		10	42		32	49	
		8		21	32		Scarlatine le 60 ^e jour.
2		5	33	29	60		
1		12		35	50		
4		5	31		75		Varicelle le 33 ^e jour.
		8			33		
2		11	33	36	34		

a) LOCALISÉES

1°) Localisées au voile

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traitée le...	type d'angine	Dose de sérum
1930						
238	598	11	Trousseau		grave	141.000
239	32	3	—	6 ^e jour	—	75.000
240	113	5	—	2	maligne	123.000
241	116	9	—	5	grave	160.000
242	124	6	—	3	—	150.000
243	420	7		4	maligne	100.000
1931						
244	56		Enf. Malades	2	grave	66.000
245	95	6	—	4	—	111.000
246	98		—	4	bénigne	124.000
247	319	18 m.	—	5	maligne	183.000
248	165	9	—	2	grave	135.000
249	679	11	—		bénigne	99.000
250	14	7	Trousseau	6	grave	85.000
251	9	8	—	2	—	70.000
252	41	6	—	2	maligne	90.000
253	111	2	—	2	grave	30.000
254	131	6	—	3	—	30.000
255	134	7	—	3	—	50.000
256	223	11	—	2	—	42.000
257	303	3	—		maligne	60.000
258	447	7	—	5	grave	140.000

ardives

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. G.	P. M. L.	P. O.	
8			32°				Traitée par 48.000 U.A. en 8 jours.
			32				
7			36				
8			30				
8			30				
7	12 ^e jour 9		21				Traitée par 60.000 U.A.
5			30				
7			42				
8			32				
9			29				Meurt de scarlatine ma- ligne. Traitee par 72.000 U.A. en 5 jours. Rougeole le 14 ^e jour - Sérum du 27 au 31 ^e jour (30.000 U.A.). Meurt de rougeole com- pliquée le 35 ^e jour. PV traitée par 54.000 U A. Scarlatine mortelle au 35 ^e jour. Etait sortie sur deman- de. Revient pour PV.
8	10		32				
8			30				
6	9		30				
5			33				
5	7		28				
4	7		30				
3			27				
3			20				
8			20				
5			24				Traitée par 90.000 U.A.
5			35				

a) LOCALISÉES

1°) Localisées au voile

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traitée le...	type d'angine	Dose de sérum
1932						
259	38 bis		Enf. Malades		maligne	360.000
260	49	9	—		bénigne	63.000
261	88	3	—		—	54.000
262	186	4	—	2° jour	grave	124.000
263	470	6	—	3	bénigne	126.000
264	672	3	—	3	grave	153.000
265	276	2	Trousseau	7	—	120.000
266	516	15 m.	—	4	—	45.000
267	283	11	—	4	—	114.000
268	299	9	—	5	—	140.000
269	324	2	—	4	—	180.000
		8	—	3	—	84.000
271	501	8	—	5	—	57.000
272	536	6	—		—	120.000
273	570	5	—		maligne	78.000
274	173	6	—	6	—	125.000
1933						
275	69	4	Enf. Malades	3	—	75.000
276	120	4	—		bénigne	78.000
277	136	5	—	2	grave	60.000
278	210	8	—	8	bénigne	60.000
279	225	3	—	2	—	40.000
280	357	2	—	4	grave	44.000
281	419	5	—	3	—	40.000
282	437	12	—	2	—	36.000
283	438	7	—	7	maligne	12.000
1934						
284	368	18	Bast. 29	6	grave	40.000

ardives (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. G.	P. M. I.	P. O.	
5	8 ^e jour		32°				Scarlatine le 9 ^e jour. Rougeole. Scarlatine le 35 ^e jour.
5			30				
8	9 à 22		30				
5	8 - 15		32				
9	10 - 16		30				
7	9		23				Rougeole le 25 ^e jour.
4	8		29				
							Etait sorti sur demande le 23 ^e jour.
4	14		17				
6			23				
5	3 et 8		35				
8			30				
6			17				Traitée par 60.000 U.A. en 10 jours.
6	11		30				
7			19				
7	9		35				
4			30				Meurt de Bronchopneu- monie.
4	9 - 10		35				
4			28				Etait sorti sur demande. Revient pour PV.
3			32				
2			32				
3			32				
2			35				
2			32				
1	7 - 8		35				
1			28				

a) LOCALISÉES

1°) Localisées au voile

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	type d'angine	Dose de sérum
<u>285</u>	279	14	—	8° jour	maligne	80.000
286	84	2	Enf. Malades	2	grave	40.000
287	225		—		bénigne	30.000
288		2	—		grave	20.000
289	2900	8	Cl. Bernard	2	—	30.000

2°) Localisées à l'œil

<u>1930</u>						
290	90	9	Trousseau	3	maligne	70.000
<u>1931</u>						
291	662	5	Enf. Malades	4	—	201.000
<u>1932</u>						
292	447	3	Trousseau	5	—	82.000
293	237	4	Enf. Malades	2	grave	57.000
<u>1934</u>						
<u>294</u>	381	15	Bast. 29	2	—	50.000

rdives (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
2	10 ^e jour		25° 33 28 32 35				Syndrome secondaire le troisième jour. Etait sorti sur demande. Revient pour PV.
2							
6				35			Traitée par 60.000 U.A.
11	9 - 10			24			Rougeole le 22 ^e jour.
9				38			Syndrome malin tardif passager.
4				15			
2				30			Rougeole le 14 ^e jour.

b) EXTENSIVES

N°	Obs.	Age	Hôpital	Traité le...	Traitement	Dose de sérum
1930						
295	363	5	Trousseau	3 ^e jour	maligne	100.000
1931						
296	144	5	Enf. Malades	2	—	111.000
297	213	5	—	5	—	114.000
298	586	8	—	3	—	186.000
299	64	5	—	—	—	171.000
300	3	8	Trousseau	4	—	100.000
301	100	5	—	5	—	50.000
302	105	6	—	6	grave	50.000
303	416	9	—	6	maligne	120.000
304	427	4	—	5	—	80.000
1932						
305	319	2	—	—	grave	80.000
306	5	7	Enf. Malades	2	—	200.000
307	66	5	—	6	maligne	210.000
308	414	8	—	2	grave	114.000
309	52 bis	8	—	2	—	320.000
310	107 bis	9	—	3	maligne	164.000
311	159	8	—	2	grave	140.000
312	176	13	—	4	—	90.000
313	426	21 m.	—	3	—	50.000

rdives (suite)

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents Sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. I.	P. G.	
6	8		16		16		Rougeole au 15 ^e jour.
7			30		X		PV traitée par 120.000 U.A. - PMI, apparaît pendant la sérothérapie.
7 10	16		30 24	X 22	X 32		Rougeole le 14 jour. Sé- rum après le 24 ^e jour n'empêche pas PMI au 32 ^e jour.
9	7 à 9		18		22		Mort le 25 ^e jour.
7	10		25	35			60.000 U.A. après PV.
3	7		32		32		
4			25	X	40		
11	6		28	28	40		Syndrome secondaire le 5 ^e jour, le 32 ^e jour et le 45 ^e jour.
5			19		45		Syndrome secondaire le 19 ^e , 28 ^e et 45 ^e jour - guérison.
6	11		35	35	35		Eta'it sorti sur demande. Revient pour paralysie. Mort.
5			33	25	27		
6			23	31	29		
4			36	44	38		Sérum à partir du 38 ^e jour.
5	8 - 9		40	29			66.000 U.A. en 5 jours.
2			37		28		
6			20		33		
4	9		30	31			
2	15 - 16			27	30		

b) EXTENSIVES

N°	Obs.	Age		Traité le...		
314	440	4	—	3° jour	—	76.000
315	539		—		bénigne	
1934						
<u>316</u>	191	45	Bast. 29	3	grave	30.000
<u>317</u>	244	19	—	5	—	20.000
<u>318</u>	270	16	—	3	maligne	70.000
<u>319</u>	331	26	—		—	100.000
<u>320</u>	256	3	Enf. Malades	3	grave	54.000
1935						
<u>321</u>	4.286	21	Cl. Bern.	4	—	30.000
322	31	3	Enf. Malades	4	—	34.000
323	63	4	—	4	maligne	
<u>324</u>	Ram	5	—		bénigne	24.000

divers

Durée du Traitement	DATE D'APPARITION						Observations
	Accidents sériques	1 ^{re} P. V.	2 ^e P. V.	P. O.	P. M. L.	P. G.	
4			27	30			Rougeole le 43 ^e jour - Rechute de la PV Meurt de rougeole le 50 ^e jour. Rougeole le 16 ^e jour - Broncho compliquée de PV. - P bronchique et d'aphr. - mort.
1	8		35		50		
1	8		30	30			
7			25	25			Vacciné.
4	9		32	29			
3			36	48	49		
1			31	30	44		Est sorti deux fois sur demande au cours de sa paralysie - rechute à chaque fois.
2			35	35	35		Scarlatine au 35 ^e jour - mort.
			24	39	42		Syndr. secondaire sans PV. - Syndr. second. tardif et mort.
2			35		36		Rougeole le 32 ^e jour.

II. — DESCRIPTION DES PARALYSIES

Les paralysies précoces

Elles sont toujours localisées au voile.

Bien que classiquement, elles soient toujours graves (MARFAN, GRENET) nos observations personnelles nous obligent à en décrire deux types, des *paralysies associées à des signes de gravité et des paralysies bénignes* (1).

1° PARALYSIES PRECOCES GRAVES

Nous entendons sous le nom de paralysies précoces graves, une paralysie qui survient au cours des premiers jours de l'angine, le plus souvent, mais qui parfois aussi peut apparaître un peu plus tardivement ; les dates d'apparition s'étalant sur les trois premières semaines, avec maximum du 5 au 12^e jour.

Ce n'est pas par elle-même que cette paralysie précoce est grave, c'est par les signes qui lui sont associés ou la suivent. *Ce qui fait la gravité de la diphtérie, pendant les 15 premiers jours, c'est l'apparition d'un syndrome malin et non l'apparition d'une paralysie.*

Nous ne pensons pas devoir considérer celui-ci comme un accident paralytique au même titre que les autres, ce syndrome n'est vraisemblablement pas spécifique ; on peut le voir au cours de toutes les maladies infectieuses, sa séméiologie et sa pathogénie bien spéciale sortent un peu du cadre de notre étude.

La paralysie précoce du voile n'est pas un élément constant du syndrome secondaire : elle existe souvent en dehors de lui ; elle témoigne, semble-t-il, d'une simple atteinte toxinique des nerfs du voile. Cette manifestation précoce doit peut-être faire craindre le syndrome secondaire, mais elle ne lui est pas forcément associée.

Cette question a été reprise à Lyon, en 1921, par FEIGE ; il insiste sur l'inconstance de la paralysie du voile au cours du syndrome secondaire précoce. (11 fois seulement, la paralysie du voile fut observée dans 32 cas de syndromes secondaires).

Personnellement nous n'avons retenu que les cas de syndrome malin associé à des paralysies. Mais, même dans ce cas, nous retrouvons dans près de la moitié des observations une précession nette du syndrome secondaire sur la paralysie du voile. Bien souvent même tous les signes de malignité ont disparu lorsqu'apparaît la paralysie du voile (2).

(1) Pour être absolument classique, il nous faudrait distraire de ce paragraphe, les paralysies angineuses, mais s'agit-il d'une paralysie inflammatoire, par véritable phénomène de Stocks, ou ne s'agit-il pas d'intoxication des terminaisons neuro-musculaires par la toxine diphtérique. Cette hypothèse est très vraisemblable et ainsi la paralysie dite angineuse deviendrait la forme à minima des paralysies toxiques. Le caractère contemporain de l'angine, de l'œdème local, la cessation de la paralysie dès la fin des phénomènes locaux, doivent faire garder à cette paralysie la dénomination de paralysie angineuse ; il n'en reste pas moins que c'est déjà la toxine qu'il faut peut-être incriminer.

(2) Ceci explique que l'on puisse donner parfois le qualificatif de bénignes à des paralysies apparues au cours d'angines qui étaient initialement malignes.

En dehors des paralysies précoces, accompagnant un syndrome secondaire et prenant pour cette seule raison une signification grave, il faut faire la part des paralysies précoces constatées au cours des angines hyper-toxiques d'emblée dans lesquelles la paralysie du voile est presque constante; mais l'évolution brutale gêne pour affirmer la nature purement toxique de ces paralysies.

Que cette paralysie précoce soit constatée au cours d'une angine maligne lente avec syndrome secondaire, qu'elle soit constatée au cours d'une angine hyper-toxique rapidement évolutive, elle représente le plus souvent à elle seule, le syndrome paralytique.

Personnellement, nous n'avons jamais constaté l'association de la paralysie précoce vélo-palatine avec une paralysie oculaire ou une paralysie des membres inférieurs, à moins que le cap du syndrome secondaire ayant été franchi, la paralysie se poursuive jusqu'à la date d'apparition normale de ces accidents (1).

FRÉQUENCE DES PARALYSIES PRÉCOCES « GRAVES » ou mieux « *fréquence des paralysies précoces du voile associées à des éléments de gravité* ». — Cette fréquence est très difficile à interpréter étant donné le nombre d'observations d'angines hyper-toxiques rapidement mortelles dans lesquelles la paralysie du voile noyée dans les autres signes de malignité n'a pas été notée.

Sur 324 observations que nous avons étudiées, nous avons rencontré cette paralysie précoce grave dans 46 cas ; sous une forme pure rapidement mortelle dans 38 cas, non mortelle dans 8 cas.

Dans 19 autres cas, la paralysie fut accompagnée à un moment donné de signes graves, mais son évolution s'est prolongée jusqu'après le 4^e septénaire, où apparaurent d'autres manifestations paralytiques.

2° PARALYSIES PRECOCES BENIGNES

Les paralysies précoces et bénignes ont une entité indiscutable bien que souvent confondues dans les traités avec les formes précoces graves ou tardives bénignes.

Quatre faits caractérisent cette forme.

a) Elle apparaît en général après la chute des fausses membranes, mais toujours avant le 18^e jour.

b) Elle est strictement localisée au voile du palais, aux piliers, aux régions où se trouvaient les fausses membranes, elle n'est jamais associée à d'autres paralysies.

c) Elle est d'évolution relativement rapide et bénigne.

d) Elle succède dans l'immense majorité des cas aux angines graves locales, avec fausses membranes étendues ; *le facteur local est capital dans leur étiologie*. Il est très exceptionnel qu'elle succède à une angine bénigne, on retrouve alors, à l'origine, presque toujours un facteur occasionnel.

(1) L'observation la plus précoce de paralysie de membres inférieurs que nous ayons rencontrée personnellement (n° 295), concerne une polyneurite généralisée apparue à l'occasion d'une rougeole le 16^e jour. Dans la thèse d'UHRV, p. 52, nous trouvons également l'observation d'une paralysie précoce associée dès le 18^e jour à une paralysie des membres inférieurs.

ÉTUDE CLINIQUE

DATE D'APPARITION. — Exceptionnellement, cette paralysie peut se voir avant le troisième jour, presque toutes les paralysies précoces bénignes se groupent dans les deux premiers septénaires. Cependant quelques observations plus tardives survenant le 17^e, 18^e, 19^e jour doivent encore être rangées dans cette catégorie ; certains caractères nous ayant permis de leur attribuer indiscutablement une pathogénie identique à celle des paralysies plus précoces ; nous reviendrons d'ailleurs sur ces faits. (Voir courbe n° 2).

La date d'apparition la plus fréquente se place entre le 8^e et le 14^e jour, *c'est également la période des accidents sériques* ; nous étudierons, à propos du rôle des facteurs accidentels dans la genèse des paralysies, les rapports qui peuvent exister entre ces deux faits.

CARACTÈRES CLINIQUES. — Cette paralysie répond à la description qu'il est classique de donner de la staphyloplégie. Ce qui est capital, c'est qu'elle reste localisée à la gorge, ne diffusant que dans la mesure où les fausses membranes furent elles-mêmes plus étendues ; ceci explique qu'elles puissent être unilatérales. Elles ne s'accompagnent jamais de paralysies associées, jamais il n'y a de paralysies concomitantes de l'accommodation ou des membres inférieurs, exactement comme dans la forme grave. L'absence de troubles cardio-pulmonaires rentre dans la définition même de ces paralysies bénignes. C'est plus leur absence ou leur présence (indépendante de la paralysie) qui permet de séparer les formes précoces graves et les formes bénignes qu'un caractère particulier de la paralysie elle-même.

PRONOSTIC ET ÉVOLUTION. — En temps que paralysie diphtérique, cette forme précoce isolée ne comporte aucune espèce de gravité. Elle va durer d'une à trois semaines. Elle peut aller depuis la simple parésie ou hémiparésie palatine jusqu'à la paralysie complète de la gorge si les fausses membranes ont été très envahissantes. Quelle que soit son intensité, son pronostic reste bénin. Cependant, sa constatation ne met pas à l'abri des paralysies tardives. Les paralysies précoces sont une chose, les paralysies tardives en sont une autre. Les deux peuvent s'intriquer pour compliquer le tableau clinique, mais elles n'en restent pas moins séparées chacune avec son pronostic propre. Nous reviendrons d'ailleurs très longuement sur ces cas de paralysies intriquées précoces et tardives, elles sont capitales pour expliquer la dualité du mécanisme des paralysies diphtériques.

FRÉQUENCE. — Sur nos 324 observations nous trouvons : *90 cas de paralysies précoces et bénignes absolument pures* (1). Si nous prenons le cas particulier de notre statistique personnelle de l'hôpital du Bastion 29 et de l'hôpital Claude Bernard, nous trouvons 21 cas de paralysies précoces et bénignes sur un total de 38 paralysies, soit près des 2/3 des cas (le nombre des diphtéries suivies est de 169). Ce qui est important c'est de constater que les paralysies précoces et bénignes

(1) Il faut ajouter à ces chiffres 24 cas de paralysie vélo-palatines précoces bénignes, suivies tardivement d'une deuxième paralysie du voile et 52 paralysies vélo-palatines, suivies tardivement de paralysies extensives. Soit un total de 166 paralysies précoces et bénignes.

sont de beaucoup les formes de paralysies les plus fréquentes, *et qu'elles dépassent le nombre des formes graves aussi bien dans le premier septénaire que dans les suivants.*

L'apparition d'une paralysie précoce est l'indice d'une forme toxique ; rien ne permet *a priori* de savoir si la résorption toxique a été importante ou minime ; constater une paralysie précoce commande la prudence, mais il faut s'éloigner d'un pessimisme excessif ; *nombre de paralysies apparues dans les tout premiers jours de l'angine, ne sont pas les témoins d'une intoxication grave.*

Les Paralysies tardives

Les paralysies tardives commencent toutes à quelques exceptions près après le troisième septénaire. Elles peuvent être de deux types : ou bien elles sont localisées, ou bien elles sont extensives, évoluant vers la généralisation.

1° PARALYSIES LOCALISÉES

La paralysie la plus couramment observée est la paralysie du voile, plus rarement c'est une paralysie de l'accommodation, exceptionnellement une paralysie isolée des membres. En réalité, *ces paralysies localisées ne le sont qu'en apparence.* DE LAVERGNE dit n'avoir jamais observé au cours des paralysies du voile de l'adulte l'absence de signes oculaires ; il faut, en effet, souvent les rechercher et, s'ils passent inaperçus, c'est parce que l'on s'adresse le plus souvent à de jeunes enfants.

L'évolution de ces paralysies tardives localisées est régulièrement bénigne. Quant aux accidents graves tardifs, ils sont moins fréquents que dans les formes extensives, mais ils sont toujours à redouter tant que n'est pas franchi le cap du 50^e jour.

FRÉQUENCE. — Les paralysies tardives localisées sont loin d'être les plus fréquentes. Nous trouvons en effet sur 324 observations, 52 cas de paralysies vélo-palatines tardives absolument pures et 5 cas de paralysies tardives localisées à l'accommodation.

2° PARALYSIES EXTENSIVES

DATE D'APPARITION. — C'est à propos de ces paralysies extensives que nous allons étudier la date d'apparition des différentes localisations. Sur 324 observations nous relevons 151 (1) *paralysies tardives du voile*, dans les 2/3 des cas la paralysie s'est produite entre le 30^e et le 40^e jour avec grosse prédominance pour la fin du 5^e septénaire et le début du 6^e. 14 fois seulement la paralysie est apparue après le 40^e jour, 37 fois la paralysie a été plus précoce apparaissant au cours du 4^e septénaire. Il semble bien que l'apparition avant le 30^e jour ait souvent été facteur de gravité sauf dans les cas où une infection intercurrente pouvait expliquer l'apparition prématurée de la paralysie.

(1) Voir la note de la page 31.

Au contraire, dans les quelques cas apparus après le 40^e jour l'évolution a toujours été bénigne (1).

Les paralysies oculaires ont été notées 78 fois, 49 fois la paralysie de l'accommodation est apparue avant la fin du 5^e septénaire, exceptionnellement elle est apparue au cours du 7^e septénaire. Le simple examen de ces chiffres montre la précession fréquente de la paralysie de l'accommodation sur la paralysie du voile, cette précession apparaît nettement dans les courbes 1 et 2 (page 28).

La fréquence de la précession de la paralysie de l'accommodation sur les autres paralysies est indéniable. Nous l'avons relevé de façon absolument indiscutable dans 24 cas, et sans aucun doute, cette précession serait encore plus souvent observée si l'on recherchait systématiquement la mydriase, premier signe de la paralysie ciliaire.

En effet, chez l'enfant qui ne sait pas lire, c'est souvent avec un retard de plusieurs jours que l'on diagnostique la paralysie de l'accommodation (2).

Les paralysies des membres inférieurs sont les dernières en date. C'est à la fin du 6^e septénaire, aux environs du 40^e jour que leur fréquence est la plus grande. Elle succède en général aux autres paralysies, cependant dans quelques observations (4 cas) nous avons retrouvé indiscutablement la précession de la paralysie des membres inférieurs sur les autres paralysies. Inversement, dans quelques observations, nous avons vu survenir la polynévrite des membres inférieurs extrêmement tard au 60^e et même au 75^e jour (Obs. 233 et 235).

Les paralysies des membres inférieurs sont moins fréquentes que les précédentes localisations ; nous n'avons noté la paralysie des membres inférieurs que dans 61 cas sur 324 observations.

La thèse de FAYE (Paris 1936) nous donne quelques indications sur la fréquence de ces paralysies généralisées. La moyenne de 3 années du service de la Diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades, donne d'après cet auteur 6,7 % de paralysies généralisées contre 19 % de paralysies de toutes espèces.

Si nous insistons sur les dates d'apparition des paralysies tardives c'est pour montrer que le début n'a pas toujours lieu au niveau du siège initial du bacille de Loëffler. *Les paralysies précoces siègent toujours au niveau de la localisation de la fausse membrane, il n'en est plus de même dans les paralysies tardives.* A ce propos, UHRY cite les statistiques suivantes :

	Siège de la paralysie initiale		
	Voile	Membres inférieurs	Muscles oculaires
MAINGAULT (1854)	35 %	6 %	25 %
ROLLESTON (1913)	38 %	4 %	36 %
PETIT	35 %	38 %	15 %
WOODHEAT	47 %	»	48 %
LEORAT	61 %	20 %	10 %

(1) Cette gravité plus ou moins grande de la paralysie extensive suivant qu'elle apparaît plus ou moins tôt est en accord avec les phénomènes expérimentaux.

(2) Nous passerons sous silence les paralysies de la musculature externe de l'œil, ainsi que l'atteinte du nerf vestibulaire qui ne nous a pourtant pas paru exceptionnel.

Le siège vélo-palatin de la paralysie initiale serait certainement encore en régression dans ces statistiques si l'on avait fait la distinction chez un même individu entre les paralysies précoces et les paralysies tardives. Tel individu ayant eu une paralysie précoce du voile faisant des accidents tardifs commençant au niveau de l'œil (1).

ALLURE CLINIQUE DES PARALYSIES EXTENSIVES. — Dans les suites d'une angine grave, à plus forte raison maligne, c'est à partir de la fin du troisième septénaire, qu'il faut s'attendre à voir apparaître les premiers signes de paralysies extensive.

L'examen quotidien de l'appareil oculaire pourra faire remarquer quelquefois une paralysie manifeste de l'accommodation. Comme nous l'avons signalé plus haut, il est possible que la première atteinte du muscle ciliaire se résume à une simple mydriase. Cette atteinte oculaire discrète peu gênante, est intéressante à déceler dans les suites d'angine diphtérique surtout du point de vue pathogénique. De même, la percussion quotidienne des réflexes peut montrer leur abolition alors que le voile est encore intact.

Bien souvent malheureusement, on attend l'apparition du nasonnement pour s'inquiéter de l'œil et des membres et on est passé à côté d'une accommodation paresseuse ou d'une diminution de la force musculaire des jambes, que le diphtérique alité, un enfant le plus souvent, n'aura pas remarqué de lui-même.

Peu de caractères cliniques séparent la paralysie tardive du voile de la paralysie précoce. Cependant *autant la paralysie précoce nous a paru dans nos observations comme dans celles des autres auteurs fonction de l'étendue des fausses membranes, autant la paralysie tardive du voile semble en être indépendante, diffusant en dehors de l'extension primitive de la diphtérie*. Le pharynx, l'orifice supérieur du larynx sont pris fréquemment, alors qu'ils sont respectés dans la paralysie précoce.

Quelle que soit la région primitivement atteinte dans les formes extensives, on va assister à la prise successive des différents groupes musculaires, des différentes sensibilités.

La paralysie peut s'étendre, quitter les régions primitivement atteintes pour gagner après les muscles inférieurs, les lombes, les membres supérieurs, les muscles de la nuque.

Cette évolution n'a pas toujours la marche régulièrement et rapidement ascendante du syndrome de Landry (2). Ce syndrome nous a même paru très exceptionnel : la dissémination de la paralysie diphtérique est plus irrégulière, moins systématisée. Au stade de paralysie complète le malade est un grabataire, qui ne peut plus s'alimenter seul. La conscience est intacte, et l'euphorie même surprenante ; le malade, bien que paralysé, ne se sent pas en danger. Nous n'allons pas reprendre ici en détail, l'examen neurologique de ces sujets. Au chapitre des observations nous rapportons plusieurs cas de paralysie généralisée.

(1) Ces faits sont d'autant plus intéressants que l'expérimentation montre que le siège initial de la paralysie est le plus souvent le muscle ciliaire et non le voile. (Zinsser.)

(2) Si la paralysie ascendante du type LANDRY est exceptionnelle en clinique, c'est elle qui est le plus souvent signalée au cours des paralysies expérimentales (ROUX et YERSIN, BABONNEIX).

Rappelons quelques caractères classiques. Les paralysies sont partielles, segmentaires ; tel groupe musculaire, innervé par le même nerf que tel autre n'est pris que longtemps après ou même reste indemne. Les manifestations sensitives sont dissociées n'évoquant en rien l'idée d'une paralysie tronculaire. Ces manifestations sensitives ne marchent pas toujours de pair avec les troubles moteurs, les différentes sensibilités ne sont pas prises également, l'anesthésie cutanée peut faire totalement défaut dans un territoire où la sensibilité profonde est très touchée.

Sous un masque de systématisation il existe en réalité, au cours de la polynévrite, une dissociation dans le temps et dans l'espace qui a été invoqué tantôt en faveur de telle localisation, tantôt en faveur de telle autre. Même quand la paralysie semble la plus généralisée on perçoit toujours l'électivité de la toxine pour certaines zones, son indifférence pour d'autres.

Cette quadriplégie peut tourner court et se nettoyer en quelques jours, mais souvent elle s'installe pendant 3, 4 ou 6 mois. GRENET insiste sur le fait que c'est bien souvent aux environs du 50^e jour que la paralysie va s'aggraver ou, au contraire, va disparaître complètement. Nous ne pensons pas que ce cap du 50^e jour soit aussi formel chez l'adulte qu'il semble l'être chez l'enfant ; les observations n° 218, 233, 234, 235, 316, montrent que la diffusion des phénomènes paralytiques s'est propagée bien au-delà. Mais, même chez l'adulte, jamais nous n'avons observé d'issue fatale après le 50^e jour. Lorsque la paralysie diphtérique s'est installée et qu'elle semble stagner depuis plusieurs semaines, l'examen montre un jour que la force musculaire est réapparue dans un segment de membre, le lendemain dans un autre. A partir de ce moment la paralysie va régresser avec une rapidité qui bien qu'habituelle, étonne toutes les fois qu'on la constate. Quel succès si cette amélioration rapide et totale coïncide avec une innovation thérapeutique. En 15 à 20 jours les formes les plus rebelles régressent et disparaissent sans laisser de traces. Cette soudaineté, cette intégralité de la guérison appartiennent à toutes les formes de la paralysie diphtérique, et c'est là encore un des points les plus curieux de l'action de la toxine diphtérique qui est capable d'inhiber si longtemps les cellules nerveuses, sans laisser la moindre séquelle (1).

L'évolution de la paralysie diphtérique tardive, telle que nous venons de la décrire, ne mettrait jamais en danger ni la vie, ni l'avenir de ceux qui en sont atteints. Il faut cependant parler de la mort tardive au cours de la diphtérie et étudier les rapports qui relient ces accidents aux paralysies.

Le syndrome tardif ou du 50^e jour a été entrevu de longue date par les auteurs classiques ; mais c'est à GRENET et à MEZARD qu'il revient d'avoir récemment mis en relief son importance. GRENET s'appuie sur la possibilité de syndrome tardif malin sans troubles paralytiques pour défendre le siège viscéral de l'intoxication, la myocardite en particulier. Ce syndrome, à notre avis, se voit d'une

(1) Ceci n'est d'ailleurs pas absolument particulier à la toxine diphtérique. On retrouve la même intégralité de la guérison dans certaine polynévrite hétéro ou auto-toxique, ou infectieuse (syndrome de GUILLAIN-BARRÉ).

façon absolument exceptionnelle en dehors d'un cortège de paralysies. Une seule des observations que nous avons eues entre les mains ne mentionne aucune paralysie avant les accidents mortels tradifs. Habituellement, c'est au milieu ou à la suite d'un cortège paralytique extensif qu'apparaissent les troubles du poulx et de la tension qui doivent faire craindre ces accidents tardifs. L'hypothèse d'une origine nerveuse vago-sympathique primitive de tous ces accidents nous séduit beaucoup plus.

Les Paralysies évoluant en deux temps

Les différents types de paralysies que nous venons de décrire peuvent s'intriquer pour réaliser des formes d'interprétation difficile qui n'ont pas contribué à éclaircir la classification des paralysies.

Un des types de paralysie intriquée le plus fréquemment rencontré est le suivant : un diphtérique présente vers le 10^e jour une paralysie vélo-palatine isolée en dehors de tout autre signe de gravité, puis vers le 30^e jour vont apparaître de nouvelles paralysies : paralysie oculaire, paralysie des membres inférieurs, voire même syndrome malin tardif. Ces paralysies d'allure bénigne suivies à longue échéance de paralysies extensives, ont contribué au mauvais renom des paralysies précoces. Chez un même malade il faut absolument distinguer la paralysie vélo-palatine précoce des accidents paralytiques extensifs susceptibles d'apparaître tardivement ; ce sont des faits indépendants, de pathogénie différente. Souvent il s'agit d'un malade qui a présenté une paralysie vélo-palatine précoce et bénigne. Cette paralysie a commencé par s'améliorer, le reflux a disparu, vers le 25^e jour il n'y a plus que du nasonnement ou même plus rien. Du 30^e au 35^e jour le nasonnement, le reflux des aliments par le nez vont réapparaître intenses (1) ; mais cette rechute n'est habituellement pas un accident localisé, elle est en général associée à d'autres manifestations paralytiques. Faut-il dans ces cas parler de rechute de la paralysie du voile ? De nombreux arguments plaident pour la négative ; ce n'est pas une rechute, c'est une autre paralysie. L'argument clinique le plus probant est la fréquence des cas dans lesquels on note un intervalle libre entre la paralysie vélo-palatine localisée initiale et la paralysie vélo-palatine tardive, élément d'une paralysie diffuse.

Dans nos observations personnelles, cette évolution en deux temps a été notée bien souvent. Sur le total des observations que l'on trouve résumées dans nos tableaux, une double évolution *a été notée 101 fois*, 29 fois la paralysie précoce du voile a été suivie d'une paralysie tardive du voile resté isolée. 40 fois la paralysie précoce du voile a été suivie d'une paralysie vélo-palatine tardive associée à d'autres paralysies extensives. 32 fois la paralysie a évolué également en deux

(1) Souvent la paralysie tardive du voile a un caractère plus étendu que la paralysie précoce. Celle-ci n'occupait que les régions recouvertes par les fausses membranes, celle-là diffuse à toute la gorge.

phases précoces et tardives sans que l'on retrouve de façon suffisamment nette une reprise de la paralysie vélo-palatine pendant la deuxième phase.

Nous aurions beaucoup hésité à décrire ces cas de paralysie évoluant en deux temps si nous n'avions été appuyé dans notre conception par nombre d'observations publiées par différents auteurs.

Nous avons déjà cité au chapitre précédent l'observation de MAGNE (page 23). Dans les cliniques de GRENET nous trouvons en deux endroits différents cette évolution en deux temps de la paralysie du voile. « Voici un cas que j'ai pu suivre de près. Angine diphthérique grave d'emblée le 25 décembre ; paralysie du voile le 3^e jour ; syndrome malin secondaire avec accidents cardio-bulbaire le 8^e jour. Amélioration, bon état général, persistance d'un certain degré d'instabilité cardiaque. La paralysie du voile est devenue presque inexistante. Vers le 35^e jour (30 janvier) elle reparaît, et s'accroît en même temps que se prennent les membres inférieurs d'abord, puis les membres supérieurs ; c'est vers le 48^e jour que la généralisation est complète ». Plus loin nous lisons : « La durée présente des variations assez grande ; il est des cas qui se prolongent pendant 5 à 6 semaines ; il en est dans lesquels, après une période de guérison apparente presque complète, une reprise se produit qui précède la généralisation ». Dans la *Schweiz. Med. Woch.* de janvier 1934, nous trouvons sous la plume de GLANTZMANN et de SALAND une belle observation où sont bien précisées les différentes dates de la paralysie : paralysie du voile apparaissant le 4^e jour, complètement disparue le 23^e jour ; le 35^e jour nouvelle paralysie du voile avec syndrome de Landry cessant de s'étendre le 50^e jour.

Tous ces faits de double paralysie nous ont paru être relativement fréquents et mériter d'être individualisés en une forme autonome.

CHAPITRE III

CONDITIONS D'APPARITION DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

Les conditions d'apparition des paralysies diphtériques méritent d'être étudiées de façon précise.

La variété de l'angine initiale doit surtout être retenue.

La *dose* de sérum injectée, la *date* de la 1^{re} injection, l'*âge* du malade doivent cependant être précisés.

Ces 4 points sont loin de tout expliquer et nous devons envisager des facteurs dépendant du *germe*, dépendant du *terrain* ; enfin, il nous faudra faire une large part aux causes accidentelles, imprévisibles, qui viennent brusquement exalter la virulence du germe ou diminuer la résistance du terrain.

I. — INFLUENCE DU TYPE DE L'ANGINE INITIALE ⁽¹⁾

Si nous considérons les observations résumées dans nos tableaux nous trouvons les faits suivants :

Sur 90 paralysies précoces bénignes localisées au voile :

68 %	se voient à la suite de :	angines graves.
18 %	—	—
14 %	—	—
		angines malignes.
		angines bénignes.

Il y a donc une grosse majorité de paralysies précoces et bénignes qui se voient à la suite d'angines graves (suivant la description que nous en avons donnée).

Sur 46 paralysies précoces graves :

60 %	se voient à la suite d'angine maligne.
40 %	—
	—
	d'angine hyper-toxique.

(1) Voir page 33 la description des différents type d'angine.

Sur 29 paralysies localisées au voile ayant évolué en deux temps :

59 %	se voient à la suite d'angine grave.
27 %	— — — d'angine maligne.
14 %	— — — d'angine bénigne.

Sur 72 paralysies ayant évolué en deux temps, d'abord localisées au voile, puis rapidement extensives :

47 %	se voient à la suite d'une angine maligne.
53 %	— — — angine grave.

Sur 57 paralysies localisées tardives :

64 %	se voient à la suite d'angine grave.
20 %	— — — d'angine maligne.
16 %	— — — d'angine bénigne.

Sur 30 paralysies tardives extensives :

47 %	se voient à la suite d'angine grave.
47 %	— — — d'angine maligne.
6 %	— — — angine bénigne.

Nous donnons tous ces chiffres à titre indicatif car la seule façon d'envisager le problème est de considérer le nombre de paralysies de chaque type sur une statistique globale des diphthéries de tous les types, observées dans les mêmes conditions.

Nous prendrons la statistique des hôpitaux Trousseau, Bastion 29 et Claude Bernard ; tous les malades intéressés dans cette statistique ont été observés par notre Maître MARQUEZY, qui a pu suivre chaque cas durant toute son évolution.

Sur un TOTAL DE 814 ANGINES, nous relevons :

560 angines bénignes avec seulement 4 paralysies qui sont des paralysies bénignes, soit moins de 1 %.

125 angines graves qui s'accompagnent 79 fois de paralysie, soit 63 %.

64 angines malignes qui s'accompagnent 61 fois de paralysie, soit près de 98 %.

65 angines hyper-toxiques pour lesquelles la fréquence de la paralysie est d'appréciation exacte difficile, la paralysie étant noyée dans les autres symptômes, et la mort survenant dans un grand nombre de cas dès le 2^e ou 3^e jour.

Ces chiffres permettent de tirer les conclusions suivantes :

a) LES ANGINES BÉNIGNES ne s'accompagnent pratiquement jamais de paralysie. Nous verrons comment dans certains cas exceptionnels, des facteurs peuvent cependant intervenir pour favoriser l'éclosion de la paralysie même après une angine bénigne.

b) LES ANGINES GRAVES. — Les paralysies sont survenues dans les suites d'angines graves dans 63 % des cas, dans les 79 cas suivis de paralysies, nous avons observé :

46 paralysies précoces et bénignes soit 36 % des cas d'angine.
32 paralysies tardives et localisées, soit 25 % des cas d'angine.
14 paralysies tardives extensives, soit 11 % des cas d'angine.

Dans 14 cas, il y a eu chez un même individu paralysie précoce puis paralysie tardive, autrement dit dans 33 % des cas de paralysie précoce, est survenue tardivement une reprise ou une extension des paralysies.

Les angines graves locales, telles que nous les avons décrites, *les angines dans lesquelles en dehors de tout signe de malignité, de gravité générale, les fausses membranes ont été étendues et ont gagné des piliers, s'accompagnent donc avec une extrême fréquence d'une paralysie précoce et bénigne du voile.*

Cette notion ressort nettement des chiffres que nous venons de donner et est en plein accord avec ce que V. HUTINEL écrivait : « En général, la paralysie est constante lorsque la diphtérie se localise au pilier, au voile du palais, et qu'elle couvre une large surface par où la toxine est absorbée ».

GRENET a également insisté avec juste raison sur ce caractère local, extensif et récidivant, et tout récemment FAYE, dans sa thèse a montré que c'était davantage la date tardive de la chute des fausses membranes, plus que tout autre signe qui conditionnait l'apparition des paralysies.

Celles-ci sont exceptionnelles lorsque la gorge est propre dès les premiers jours ; elles sont constantes lorsque la gorge ne se nettoie qu'après le 5^e jour.

c) LES ANGINES MALIGNES. — Sur les 64 cas d'angines malignes observées, 4 n'ont pas été suivies de paralysies, mais sur ces 4 cas, 3 n'ont pas été étudiés assez longtemps pour pouvoir l'affirmer. Un seul cas indiscutablement malin, ne s'est accompagné d'aucune paralysie, pendant son observation prolongée plus de 3 mois. A la suite des angines malignes, la fréquence des paralysies est donc de l'ordre de près de 100 %. Ce furent :

14 paralysies précoces et graves, soit 23 % des cas d'angine.
23 paralysies précoces et bénignes (1), soit 38 % des cas d'angine.
13 paralysies tardives et localisées, soit 21 % des cas d'angine.
25 paralysies tardives et extensives, soit 41 % des cas d'angine.

15 fois la paralysie a évolué en deux temps, soit dans 40 % des cas de paralysie précoce.

Les angines malignes sont donc toujours suivies de paralysies ; avec elles apparaissent les paralysies précoces et graves ; enfin, les paralysies tardives extensives sont beaucoup plus fréquentes dans ces sortes d'angines que dans les formes simplement graves locales.

(1) On peut s'étonner de nous voir parler des paralysies précoces et bénignes au cours d'angines malignes : cependant cette forme a une réalité clinique, les cas répondant au schéma suivant sont loin d'être exceptionnels : une angine présentant tous les signes habituels locaux et généraux de la malignité peut tourner court vers le 7^e jour. Les signes cardio-vasculaires disparaissent et à la suite de ce tableau très grave, vite évanoui, apparaît une paralysie vélo-palatine à laquelle il serait excessif et inexact d'appliquer un pronostic grave.

d) LES ANGINES HYPER-TOXIQUES. — Bien que les cas de paralysie vélo-palatine soient loin d'atteindre la totalité des cas d'angine hyper-toxique que nous avons observés, il faut admettre que c'est seule l'évolution mortelle précipitée qui a empêché l'apparition des phénomènes paralytiques.

II. — INFLUENCE DE LA DATE DE LA PREMIERE INJECTION DE SERUM

Le problème de la précocité de la première injection de sérum a toujours été, pour ceux qui ont étudié les paralysies diphtériques, le point capital de l'étiologie et, par suite, de la prophylaxie des paralysies. Mais à ce sujet, il faut faire une distinction entre l'opinion de ceux qui ont étudié la paralysie diphtérique sur le plan expérimental et celle de ceux qui l'ont étudiée sur le plan clinique.

Pour prendre uniquement les opinions contemporaines, nous noterons :

L'OPINION D'UHRY qui, dans sa thèse purement expérimentale, peut conclure que seule la précocité de l'injection du sérum est le vrai traitement des paralysies. « A partir de la 10^e heure la sérothérapie quelque importante et répétée qu'elle soit n'empêche pas l'apparition ultérieure de paralysies ».

L'OPINION DE MME ZAGDOUN-VALENTIN qui, dans sa thèse distingue les angines communes dans lesquelles il est possible que la sérothérapie soit instituée assez tôt pour prévenir l'apparition des paralysies, et les angines malignes où les délais sont en dehors des possibilités habituelles si l'on veut arriver avant la fixation de la toxine. « Aussi, pensons-nous que dans les angines malignes, le sérum, pour pouvoir exercer une action préventive certaine sur les paralysies doit être injecté avant la 24^e heure, peut-être même avant la 12^e heure ou plus précocement encore ».

L'OPINION DE FAYE 1936 (dont la thèse toute récente a été comme

Traitées le :	1 ^{er} jour	2 ^e	3 ^e	4 ^e
Angines bénignes	17	95	107	37
— graves	0	17	19	14
— malignes	0	3	13	15
— hyper-toxiques ..	0	2	14	14
Total	17	117	153	80
Pourcentage des paralysies	0 %	9 %	16 %	27 %

celle de Mme ZAGDOUN-VALENTIN, réalisée dans le service de M. le Docteur DARRÉ) est très voisine. Ses statistiques montrent que s'il est manifeste que la précocité du traitement intervient quant au pronostic vital, son influence est beaucoup moins nette sur l'apparition des paralysies.

Nous allons voir, à la lumière des observations que nous avons pu collationner, ce qu'il est possible de penser de ces différentes affirmations, et quel est le terrain d'entente entre l'expérimentation où la précocité de la sérothérapie est tout, et la clinique où son rôle est moins absolu. Nous avons étudié cette répartition des paralysies en fonction de la date de la première injection sur LES 459 ANGINES dont nous avons pu préciser exactement la date du début de la sérothérapie.

Cette répartition est résumée dans le tableau ci-joint.

Cette statistique semblerait montrer que seul intervient, dans la production des paralysies et surtout dans leur fréquence, le retard apporté au traitement ; mais ceci n'est vrai qu'à propos des angines pour lesquelles importait surtout le facteur local, c'est-à-dire les deux premières catégories d'angine suivant la classification apportée par nous. Nous trouvons en effet dans ces formes dépourvues de toute malignité les fréquences suivantes résumées dans le tableau ci-dessous :

Angines sans signes de malignité (graves et bénignes).

Traitées le	1 ^{er} jour	0 % de paralysies.
	2 ^e —	6 % —
	3 ^e —	10 % —
	4 ^e —	13 % —
	5 ^e —	22 % —
	6 ^e —	32 % —

Au contraire, si nous considérons les angines malignes, la fréquence des paralysies est exactement la même, quelle que soit la date de la sérothérapie ; elle est pratiquement de 100 %. La sérothérapie précoce peut empêcher de mourir une diphtérie maligne, elle n'empêche jamais l'apparition des paralysies que nous considérerons plus comme la

5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	9 ^e et suivants
23	6	5	5	4
8	3	2	0	3
6	5	1	0	1
13	3	1	3	0
50	17	9	8	8
24 %	33 %			

rançon de la survie que comme la rançon d'un traitement insuffisamment précoce.

Il ne faudrait pas croire que les angines malignes sont constituées uniquement par des angines traitées trop tardivement. Les chiffres que nous donnons plus bas, calculés sur la totalité des cas d'angines malignes et hyper-toxiques que nous avons pu recueillir, montrent que la majorité des angines malignes sont traitées précocement et par suite sont primitivement malignes ; nous pensons que ces angines primitivement malignes l'emportent de loin en fréquence sur celles secondaires malignes, ceci est en accord avec l'opinion de MARFAN et de POINSO ; LEREBoullet pense au contraire que les formes secondairement malignes, parce que traitées trop tard, sont les plus fréquentes.

Sur 100 angines malignes ou hyper-toxiques :

7 %		sont traitées le 2 ^e jour.
29 %		— 3 ^e —
30 %		— 4 ^e —
19 %		— 5 ^e —
7 %		— 6 ^e —
3 %		— 7 ^e —
3 %		— 8 ^e —
1 %		— 9 ^e —

Comme le montrent ces chiffres il n'y a qu'un très faible décalage entre la date du début de la sérothérapie au cours des angines malignes et au cours des angines d'autre nature.

Les conclusions qui se dégagent de toutes ces données sont :

1° *En l'absence de tout signe de malignité, l'apparition de la paralysie est essentiellement fonction de la résistance et de l'étendue des fausses membranes ; il y a un rapport direct entre la précocité du traitement et l'apparition des paralysies.*

2° *Lorsqu'il y a des signes de malignité, même lorsque le traitement est très précoce, la paralysie est presque fatale, pratiquement l'injection de sérum surviendra toujours trop tard ; il faudrait peut-être arriver dans les délais expérimentaux fixés par UHRY dans sa thèse, c'est-à-dire moins de 10 heures après le début de la résorption toxique. Ceci est du domaine du laboratoire et irréalisable en clinique.*

Chacune de ces conclusions appelle un rapprochement historique :

1° Il ne faudrait pas conclure, du fait de la progression régulièrement ascendante du pourcentage des paralysies au fur et à mesure que la sérothérapie est plus tardive, qu'après un certain délai toutes les angines s'accompagnent de paralysie. Il reste toujours un certain nombre de cas qui, traités trop tardivement et même non traités, ne font jamais de paralysie ; on oublie trop l'expérience antérieure au sérum (avant 1894). *A cette époque, le pourcentage des paralysies (voir chap. 1) chez les diphtériques qui avaient échappé aux accidents malins et à la diphtérie laryngée atteignait exceptionnellement le sixième des cas. Pas plus hier qu'aujourd'hui les angine diphtériques bénignes ne s'accompagnaient de paralysie.*

2° Le fait que la sérothérapie est toujours trop tardive au cours de la diphtérie maligne, pour empêcher les paralysies, concorde bien avec ce qui a été vu au cours de la trop célèbre épidémie de Privas

où le sérum ne pouvait sauver que les malades vus avant l'apparition des fausses membranes, au stade de simple rougeur pharyngée : la résorption de toxine peut donc commencer avant l'apparition des fausses membranes.

III. — INFLUENCE DE LA DOSE DE SERUM INJECTE ET DU RYTHME DES INJECTIONS

Il est absolument impossible de tirer une conclusion quelconque des chiffres d'unités antitoxiques employées dans les angines suivies de paralysie. Nous donnons cependant les chiffres suivants :

LES PARALYSIES PRÉCOCES ET BÉNIGNES SONT APPARUES :

dans 27 % des cas à la suite d'angines traitées pour moins de 50.000 UA
— 30 % — — — — de 50 à 100.000 —
— 35 % — — — — plus de 100.000 —

LES PARALYSIES PRÉCOCES GRAVES SONT APPARUES :

dans 12 % des cas à la suite d'angines traitées par moins de 50.000 UA
— 43 % — — — — de 50 à 100.000 —
— 45 % — — — — plus de 100.000 —

LES PARALYSIES LOCALISÉES ET GRAVES SONT APPARUES :

dans 26 % des cas à la suite d'angines traitées par moins de 50.000 UA
— 42 % — — — — de 50 à 100.000 —
— 32 % — — — — plus de 100.000 —

LES PARALYSIES TARDIVES EXTENSIVES SONT APPARUES :

dans 14 % des cas à la suite d'angines traitées pour moins de 50.000 UA
— 35 % — — — — de 50. à 100.000 —
— 51 % — — — — plus de 100.000 —

LES PARALYSIES ÉVOLUANT EN DEUX TEMPS SONT APPARUES :

dans 15 % des cas à la suite d'angines traitées par moins de 50.000 UA
— 55 % — — — — de 50 à 100.000 —
— 30 % — — — — plus de 100.000 —

Toute schématisation serait illusoire, nos observations s'étaient sur six années différentes ; elles commencent à une époque où l'on faisait volontiers de très grosses doses, et elles s'arrêtent à ces derniers mois (février 1936), où le bon sens, joint à l'expérience, a mis un frein aux quantités immodérées de sérum. Or, cette restriction dans l'administration du sérum n'a pas fait augmenter le nombre des paralysies, pas plus qu'elle n'a fait augmenter la mortalité. Nous verrons, à propos du dosage des antitoxines, qu'à partir des heures qui suivent la première injection raisonnablement modérée : 20 à 30.000 unités, il y

aura toujours assez d'antitoxines dans le sang pour suffire à tous les besoins de l'organisme dans sa lutte contre la toxine diphtérique. Nous pourrions en dire autant du rythme des injections; nous verrons que, du point de vue biologique, on ne fait pas monter, à force de sérum, le taux de l'immunité d'un sujet. Nous verrons même qu'une sérothérapie trop prolongée n'est peut-être pas sans risques. On peut quelquefois être tenté de faire le 2^e ou 3^e jour une nouvelle dose de sérum si les signes persistent. Si nous agissons quelquefois ainsi, ce n'est pas par conviction, c'est que l'intoxication par le dogme de la sérothérapie intense et prolongée n'est pas encore complètement passée. Nous prendrions bien volontiers à notre compte ces quelques lignes de Mme ZAGDOUN-VALENTIN : « Nous sommes convaincue, sans pouvoir le démontrer, qu'une seule injection massive de 40.000 unités, par exemple, serait suffisante ; mais il est difficile en pratique (et plus encore en ville qu'à l'hôpital) d'attendre les bons effets de cette unique injection en restant dans l'inaction les jours suivants.

« Cet argument d'ordre psychologique est le meilleur et le seul, pensons-nous, que l'on puisse opposer sérieusement à l'injection unique de sérum dans le traitement des angines malignes. »

Nous irions peut-être même plus loin ; nous ne pensons pas que l'on puisse incriminer un défaut de thérapeutique lorsqu'une paralysie survient chez un diphtérique qui aura reçu la première fois 30.000 unités. Expérimentalement, la répétition des injections est parfaitement inutile. Or, au cours de ces observations où la dose employée a atteint 2, 3 ou même 400.000 unités, presque toujours la première dose n'a pas été supérieure à 30.000 unités (100 centimètres cubes de sérum ordinaire). Il est vraisemblable que ce sont les seules antitoxines qui ont réellement servi ; tout le reste a été totalement inutile. (1)

IV. — INFLUENCE DE L'ÂGE

Il est banal et classique de dire que les paralysies diphtériques sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, c'est parfaitement exact. Seul MUHLENKAMPF s'éloigne de cette opinion, à tort pensons-nous ; il donne dans sa statistique l'âge de 8 à 10 ans comme étant celui où se rencontre le plus grand nombre de paralysies.

Mais c'est aussi l'âge où la diphtérie est le plus fréquemment observée, fait capital dont l'auteur ne tient pas compte dans son pourcentage.

Les raisons de la plus grande fréquence chez l'adulte sont multiples. L'adulte fait plus rarement que l'enfant des formes hypertoxiques rapidement mortelles ; il résiste mieux à la sidération des premiers jours ; il paie cette résistance par des paralysies graves,

(1) Ces conclusions sont à rapprocher de celles de LICHTENSTEIN. Les chiffres donnés par cet auteur en 1931 dans le « Zeitschrift für Kinderheilkunde » ne plaident pas en faveur des grosses doses de sérum.

tenaces, prolongées, qui sont beaucoup plus fréquentes chez lui que chez l'enfant.

D'autres facteurs n'interviennent-ils pas ? L'adulte fait beaucoup plus facilement des accidents d'intolérance aux protéines sériques que l'enfant, même en dehors de toute injection antérieure de sérum. La mauvaise utilisation de l'anti-toxine inhérente aux sensibilisations antérieures peut intervenir dans cette augmentation de fréquence chez l'adulte. Nous y reviendrons en discutant les constatations de REUBEN-KAHN, BERNABAI, etc. ; tous ces faits ont d'ailleurs été notés depuis longtemps par VALLEE et Louis BAZY.

V. — ROLE DU POUVOIR PATHOGENE ESSENTIEL DU GERME

Le fait que toutes les diphtéries non traitées ne font pas des paralysies et le fait que des angines traitées dès le début sont susceptibles de donner des paralysies, nous ont fait rechercher si l'étude du pouvoir pathogène essentiel avait pu établir quelques relations entre celui-ci et l'apparition des paralysies.

C'est dans l'excellente thèse de GILBRIN que l'on trouve le plus grand matériel d'étude du pouvoir pathogène essentiel. (1) Quoique ce travail n'ait pas été dirigé en fonction de l'apparition ou de la non apparition de paralysie, nous pouvons cependant en tirer quelques conclusions. En effet, si nous prenons tous les cas d'angines malignes mortelles ou non, dont les souches microbiennes ont été étudiées par GILBRIN, nous pouvons considérer que presque toutes ces souches sont susceptibles de provoquer des paralysies, puisque notre expérience nous apprend que l'angine maligne est suivie de paralysie dans près de 100 % des cas. Or, sur 16 angines malignes, nous trouvons seulement 5 souches à pouvoir pathogène très élevé, soit 31 % des cas, dans les autres cas, le pouvoir pathogène est moyen, faible même dans un cas. Il est plus difficile de tirer des conclusions des souches étudiées au cours des angines graves, étant donné le caractère bien plus inconstant des paralysies dans ces formes. Cependant la répartition suivante des souches à pouvoir pathogène très élevé, moyen ou faible, nous permet de ne pas attribuer, à notre avis, une importance considérable au pouvoir pathogène essentiel dans le déterminisme des formes cliniques et des complications de la diphtérie, tout au moins sous l'angle où nous nous plaçons personnellement.

Dans le travail de GILBRIN, nous trouvons les chiffres suivants :

13 souches à pouvoir pathogène essentiel élevé ont été trouvées dans la gorge de :

4 angines malignes mortelles ;

(1) Rappelons que le pouvoir pathogène essentiel est la somme du pouvoir pathogène et du pouvoir toxigène.

- 1 angine maligne non mortelle ;
- 2 angines graves ;
- 2 angines moyennes ;
- 4 angines bénignes.

64 souches à pouvoir pathogène essentiel moyen ont été trouvées dans la gorge de :

- 3 angines malignes non mortelles ;
- 8 angines graves ;
- 17 angines moyennes ;
- 29 angines bénignes.

8 souches à pouvoir pathogène essentiel faible ont été trouvées dans la gorge de :

- 1 angine maligne mortelle ;
- 1 angine grave ;
- 2 angines moyennes ;
- 4 angines bénignes.

En pratique, de toutes les causes susceptibles d'influer sur l'apparition des paralysies, il semble qu'il faille incriminer presque uniquement le type de l'angine initiale. Le reconnaître, c'est reculer le problème sans le résoudre. Pourquoi, en effet, tel sujet fera-t-il, avec un germe donné, une angine maligne et tel autre, avec le même germe, fera-t-il une angine bénigne ?

En effet, toute angine maligne n'est pas forcément due à un bacille diphtérique au pouvoir pathogène essentiel élevé, aussi en dehors même de la précocité du traitement, une notion nous paraît capitale, c'est le terrain sur lequel se développe le bacille de KLEBS-LOEFLER. La façon dont ce terrain réagit d'une part à la toxine, c'est l'immunité active ; la façon dont le terrain utilise les antitoxines du sérum thérapeutique, c'est l'immunité passive.

Ce problème du comportement individuel en présence de l'antigène et du sérum, c'est celui que nous aborderons dans la deuxième partie de ce travail, concernant les rapports de l'antitoxine et de la paralysie.

VI. — INFLUENCE DES FACTEURS OCCASIONNELS

Au cours de nos observations personnelles, nous avons été frappé par la fréquence avec laquelle les facteurs accidentels intervenaient dans le déterminisme immédiat des accidents paralytiques. Là encore, il faut distinguer entre les différents types de paralysies et surtout entre les différents types d'angines, causes de ces paralysies. Il est évident que lorsque l'on a affaire à une angine maligne et surtout hypertoxique la résorption toxique suffit à elle seule pour tout expliquer, sans qu'il soit besoin de faire intervenir de causes déclanchantes ; cependant la fréquence avec laquelle la syncope mortelle

se produit à l'occasion d'un effort quelconque, défécation, quintes de toux, examen, toilette, vient déjà mettre une note particulière dans la production des accidents dus à la toxine diphtérique.

ROLE DE LA FATIGUE

Le rôle d'un premier lever trop précoce est capital ; n'est-ce pas même un moyen de diagnostic pour préciser une atteinte vélo-palatine discrète (MEZARD). Un simple nasonnement devient vite un reflux à l'occasion de toute fatigue. Combien de fois note-t-on dans les observations l'apparition d'une paralysie tardive chez un sujet rentré trop précocement chez lui. Très souvent, nous avons noté l'apparition de la paralysie le jour même ou le lendemain de la reprise d'une activité quelconque : ces sujets, gardés à l'hôpital, alités, soumis à une discipline auraient vraisemblablement pu guérir sans paralysie. La plupart des observations retrouvées dans les auteurs qui ont étudié la question entre 1850 et 1860 concerne des sujets qui furent pris de paralysie alors qu'ils avaient repris leurs occupations. C'est une des raisons qui a longtemps fait méconnaître la nature diphtérique des paralysies.

Le convalescent de diphtérie grave, à plus forte raison maligne, et même parfois le convalescent de diphtérie cliniquement bénigne, restent en état d'équilibre instable ; l'effort ne crée évidemment pas de toxine, ne l'active pas, mais il peut aider à sa libération, à sa fixation et transformer en accidents brutaux des accidents lents et progressifs.

ROLE DES MALADIES INTERCURRENTES

Le rôle des maladies intercurrentes est surtout important. C'est une notion qui est déjà bien mise en évidence par LEREBoullet et Boulanger-Pillet.

L'apparition d'une rougeole, d'une scarlatine, ou d'une varicelle a pu, dans nombre de cas, provoquer l'apparition d'une paralysie ou son extension avant la date habituelle.

Si l'on prenait la totalité des observations de diphtérie associée à d'autres maladies, on verrait combien les paralysies ont un pourcentage plus important dans cette catégorie. Nous ne possédons pas de statistique suffisamment certaine à ce sujet, mais les observations suivantes viennent à l'appui d'une telle conception.

L'observation n° 12 concerne une angine bénigne donc, *a priori*, peu suspecte d'être suivie de paralysie. Une éruption de ROUGEOLE apparaît le seizième jour ; le même jour on observe une paralysie du voile qui sera d'ailleurs légère.

L'observation 154 concerne un enfant de 7 ans qui, à la suite d'une angine grave locale, n'avait pas fait de paralysie précoce du voile, jusqu'au jour où apparaît une éruption de rougeole ; l'évolution de cette rougeole extériorisa une paralysie du voile le vingt et unième jour ; la date de cette paralysie aurait peut-être dû la faire considérer comme tardive, mais elle n'évolua que quelques jours et le trente-huitième jour, apparut à nouveau une paralysie du voile qui présentait tous les caractères d'intensité et de durée de la paralysie vélo-palatine tardive. Il semble bien qu'en dehors de toute rougeole, seule la paralysie vélo-palatine tardive serait peut-être apparue, mais certainement pas la paralysie précoce.

L'observation 187 montre des faits analogues ; une diphtérie grave ne s'accompagne pas de paralysie vélo-palatine jusqu'au dix-septième jour, deux jours après une éruption de rougeole. Faudrait-il là encore parler de paralysie tardive ? Une paralysie vélo-palatine tardive, apparaissant le trente-deuxième jour, après une paralysie de l'accommodation diagnostiquée le trente-et-unième jour, nous force à considérer, comme dans le cas précédent, la paralysie du dix-septième jour comme une paralysie précoce extériorisée à l'occasion d'une rougeole.

Dans l'observation 209, l'évolution des faits est un peu différente. Une angine maligne se complique de paralysie précoce le deuxième jour. L'enfant contracte la rougeole le vingt-troisième jour ; le vingt-cinquième jour, polynévrite généralisée, et mort le vingt-septième jour. Rappelons qu'une polynévrite généralisée est exceptionnelle spontanément avant le trentième ou le trente-cinquième jour.

L'observation 294 est encore plus frappante, puisqu'il s'agit d'une polynévrite généralisée le seizième jour, alors que la rougeole a éclaté la veille, quinzième jour.

L'observation 90 concerne un enfant qui, à la suite d'une angine bénigne, contracte la rougeole ; il fait une paralysie du voile le jour même de l'éruption (20^e jour).

L'observation 324 se rapporte également à une angine bénigne rapidement guérie avec 15.000 unités. Le trente-deuxième jour, éruption de rougeole, le trente-cinquième jour, paralysie du voile, le trentesixième jour, paralysie des membres et du tronc ; cette paralysie générale régressa d'ailleurs avec une extrême rapidité, puisque l'enfant sort complètement guéri trois semaines après le début des paralysies.

LA SCARLATINE venant compliquer la diphtérie (fait beaucoup plus rare et moins étudié que la diphtérie compliquant la scarlatine) semble également intervenir dans la genèse des paralysies.

L'observation 74 concerne un enfant de trois ans qui, à la suite d'une angine simplement grave localement, fait une scarlatine le dix-septième jour ; le dix-huitième jour apparaît une paralysie du voile. L'enfant meurt ultérieurement du fait, semble-t-il, de sa scarlatine.

L'observation 86 concerne un enfant de cinq ans qui, à la suite d'une angine grave, fait, le cinquième jour, une éruption de scarlatine ; le sixième jour apparaît une paralysie du voile.

Dans le cas 159 apparaît une scarlatine le trente-troisième jour d'une angine diphtérique chez un enfant de trois ans. Cet enfant avait déjà fait une paralysie vélo-palatine précoce le huitième jour ; cette paralysie était disparue ou presque lors de l'éruption de scarlatine ; elle réapparaît, intense, le trente-septième jour ; l'évolution ultérieure de la scarlatine devait d'ailleurs être mortelle.

Dans l'observation 233, une diphtérie grave qui avait déjà fait une paralysie précoce du voile fait aux dates habituelles une deuxième paralysie du voile (33^e jour) précédée d'une paralysie oculaire (29^e jour) ; le soixantième jour, elle fait une éruption de scarlatine qui provoque le jour même l'apparition de signes de polynévrite aux membres inférieurs.

L'observation 322 concerne une scarlatine qui est venue compliquer une diphtérie grave locale au trente-cinquième jour. En quarante-huit heures s'installèrent des phénomènes de polynévrite géné-

ralisée. La mort devait survenir quelques jours après.

Dans ces cinq observations, il semble bien que ce soit l'élément paralysie qui ait été influencé par l'apparition de la scarlatine ; mais cette maladie est survenue à une époque où il n'y avait plus (sauf peut-être dans le cas 86) résorption toxique. Lorsque la scarlatine apparaît en pleine évolution de diphtérie, il semble qu'elle puisse modifier du tout au tout l'aspect de la maladie. L'observation 134, que nous rapportons *in extenso* à la fin de ce travail, en est une preuve.

La **varicelle**, dont on sait pourtant le caractère essentiellement bénin, peut, elle aussi, entraîner la généralisation des paralysies ; les deux observations suivantes en sont la preuve : l'*observation 236* nous montre une petite malade qui fut d'abord traitée à l'hôpital Hérold pour diphtérie grave, suivie précocement de paralysie du voile. Le trente-troisième jour apparaît une polynévrite des membres inférieurs en même temps qu'une varicelle pour laquelle elle est transférée à l'hôpital Claude-Bernard où nous avons pu la suivre.

L'*observation 216* concerne une petite malade de quatre ans qui fait une angine maligne accompagnée de paralysie précoce du voile (6^e jour) ; le vingt-et-unième jour apparaît une éruption de varicelle. Dans les jours qui suivent, les phénomènes paralytiques se précipitent et la malade meurt le vingt-huitième jour, à la suite de paralysie généralisée.

Toutes ces paralysies, survenues à la suite de maladies infectieuses intercurrentes, ont présenté des caractères assez importants pour les différencier des paralysies habituelles. Parfois, c'est la date de début qui est anormale, tantôt trop précoce, tantôt trop tardive. Très fréquemment, c'est l'apparition successive des différentes paralysies qui se précipite au lieu de s'étaler comme c'est l'habitude. Enfin, même dans les paralysies généralisées, si l'on excepte bien entendu les formes mortelles, la régression est plus rapide. Il semble que toute la toxine ait été fixée d'un seul coup, d'où la brutalité de l'apparition et de l'extension des paralysies, et aussi la rapidité de leur évolution.

D'autres facteurs accidentels peuvent encore intervenir dans la genèse des paralysies diphtériques. Il semble bien, dans le cas n° 211, que l'incision d'un très gros abcès avec décollement entraîna une paralysie fuge du voile le vingt-et-unième jour, date de l'intervention ; celle-ci devait reprendre le trente-troisième jour, associée à une paralysie de l'œil. Dans une autre observation, ce fut une otite qui sembla être la cause déclanchante de manifestations d'intoxication diphtérique grave.

ROLE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

C'est surtout sur le rôle des accidents sériques dans la genèse des paralysies précoces et bénignes du voile que nous voudrions insister. Précisons tout de suite notre pensée. Nous ne voulons pas parler de paralysies dues au sérum, mais de paralysies diphtériques toxiques déclenchées à l'occasion des accidents sériques. Dans ce chapitre purement objectif nous exposerons seulement les faits, un essai d'interprétation sera donné au chapitre pathogénique. Si l'on considère les observations de paralysie précoce résumées dans les tableaux publiés dans cette partie, on retrouve, avec une étrange fréquence, une

concordance absolue entre l'apparition de la paralysie et les accidents sériques. Tantôt, la paralysie précoce du voile apparaît en même temps ou pendant les accidents sériques, tantôt, vingt-quatre heures à peine séparent les deux ordres de faits. On ne manquera pas d'objecter que la date du deuxième septenaire est la date des accidents sériques et que c'est aussi la période où les paralysies précoces sont le plus fréquemment observées. Peut-être s'agit-il d'une simple coïncidence. Accidents sériques et paralysies peuvent survenir aux mêmes dates sans qu'il y ait pour cela entre eux de relation de cause à effet. Cependant certains faits semblent plaider en faveur du rôle déclanchant des accidents sériques dans la genèse des paralysies. Dans quelques cas, les accidents sériques ont été particulièrement tardifs et se sont accompagnés de l'apparition également tardive de paralysies vélo-palatines. *Les observations n^{os} 14, 16, 18, 57, 85, 181, 189*, sont des exemples particulièrement nets de cas dans lesquels paralysies et accidents sériques sont apparus simultanément à une date inhabituelle. Inversement, les accidents sériques précoces ont pu s'accompagner de paralysies, extrêmement précoces, sans signes de gravité particuliers. On peut objecter que les observations dans lesquelles il n'y a pas concordance entre l'existence des accidents sériques et l'apparition des paralysies contrebalancent les autres ; cela est vrai, mais les accidents sériques ne sont pas indispensables à la production de la paralysie lorsque la résorption toxique par les filets nerveux a été suffisante pour provoquer à elle seule la paralysie. D'autre part, il ne faut pas résumer les accidents sériques à la constatation grossière d'une éruption ; il est indiscutable qu'il y a des perturbations humorales discrètes qui passent inaperçues en clinique et qui cependant peuvent être capables de provoquer des libérations toxiques ; les rapports du taux des anti-toxines et des accidents sériques méritent d'être soulignés ; nous y reviendrons.

Il semblerait donc que la suppression des accidents sériques puisse avoir une importance sur la production des paralysies et diminuer leur nombre. Différents arguments viennent à l'appui d'une telle conception.

1° *Les paralysies qui surviennent à la suite d'angines non diagnostiquées, et par suite non traitées, sont toutes des paralysies tardives, survenues plus de trois semaines après le mal de gorge dont la nature diphtérique a échappé.*

2° Avant l'ère du sérum, presque toutes les observations que nous avons relevées dans les travaux de MAINGAULT, BOUTIN, PÉRY, MAGNE, etc., sont, soit des paralysies précoces graves mêlées à des signes toxhémiques, soit des paralysies tardives ; la paralysie précoce du voile semble avoir été moins fréquente qu'actuellement (rappelons cependant les cas cités dans le mémoire de ROGER).

3° Si les accidents sériques sont à l'origine d'un certain nombre de paralysies précoces, l'emploi des sérums purifiés moins générateurs d'accidents sériques doit diminuer le nombre de paralysies précoces. *Il semble en effet que l'emploi du sérum désalbuminé, en particulier du sérum purifié par électro-osmose, ait eu quelque influence.* Dans la thèse de Mlle RONGET, consacrée à l'étude comparée des sérums

non désalbuminés et du sérum privé de sérine et d'euglobuline, nous trouvons les données suivantes (1) :

Au cours des ANGINES GRAVES, sur 45 cas traités par le sérum purifié par l'électro-osmose, la proportion des paralysies précoces est de 24 % ; la proportion passe à 60 % dans les 35 cas de gravité analogue traités par le sérum non désalbuminé.

Au cours des ANGINES MALIGNES, la proportion des paralysies précoces est de 46 % dans les 24 cas traités par le sérum purifié par électro-osmose, alors qu'elle est de 71 % dans les 28 cas traités par le sérum ordinaire.

Ces chiffres montrent explicitement qu'à côté de l'importance de la résorption toxique, *les phénomènes de choc conditionnés par l'introduction d'albumine étrangère dans l'organisme interviennent dans le déterminisme des paralysies.*

Cela semble d'autant plus frappant que les proportions de paralysies tardives sont exactement les mêmes au cours des angines traitées par le sérum purifié et au cours de celles traitées par le sérum ordinaire.

Mlle RONGET fait remarquer dans sa thèse qu'au cours de 80 angines graves, 25 seulement n'ont pas été atteintes de paralysies ; 19 de ces cas étaient soignés par les sérums purifiés par électro-osmose. La différence entre les deux groupes de malades provient uniquement de la diminution des paralysies précoces et bénignes.

4° Bien que nous ne puissions pas donner de chiffres exacts, étant donné que nous n'avons pas eu entre les mains toutes les observations d'une même époque, il nous a semblé que les paralysies précoces étaient peut-être plus nombreuses durant les années de sérothérapie intensive et prolongée où les accidents sériques marqués et durables étaient certainement, quoiqu'on en ait dit, plus fréquents qu'aujourd'hui. Le rôle du choc sérique ne joue d'ailleurs pas seulement pour l'apparition de ces paralysies précoces bénignes ; les paralysies tardives extensives peuvent être, elles aussi, influencées par l'apparition des accidents sériques. L'évolution imprévisible vers la généralisation ou la régression des paralysies diphtériques empêche une interprétation facile. L'extension des paralysies après réinjection de sérum est loin d'être exceptionnelle, mais il est rare de pouvoir mettre de façon certaine l'extension des paralysies sur le rôle des accidents sériques. Cependant, dans quelques cas, il nous a paru indiscutable que les accidents sériques étaient susceptibles de provoquer une extension des paralysies. Cette opinion est conforme à celle de notre maître TINEL, qui a souvent observé une exacerbation passagère des paralysies à la suite des injections de sérum ; c'est à lui que nous devons les belles observations suivantes :

OBS. A. En 1927, notre maître TINEL voit, avec le docteur MULON, un homme d'une quarantaine d'années atteint d'une paralysie flasque généralisée. Tous les réflexes sont abolis, il existe des paresthésies des membres supérieurs et inférieurs. Il n'y a aucune atrophie, le voile est paralysé, il existe une paralysie faciale, bilatérale. On apprend l'exis-

(1) La nature protéinique de l'anti-toxine (pseudo-globuline) ne permet pas d'éliminer complètement les risques d'accidents sériques. Il semble d'ailleurs que l'antigène lui-même intervienne dans la toxicité d'un sérum. Comment expliquer sans cela que la pseudo globuline anti-diphtérique n'entraîne qu'exceptionnellement des accidents sériques alors que les pseudo-globulines anti-cobacillaires et anti-streptococciques entraînent fréquemment des accidents sériques.

tence d'une angine, non reconnue diphtérique, un mois auparavant ; l'examen bactériologique de la gorge montre l'existence de bacilles de LOEFFLER. Ainsi apparaissait la nature diphtérique indubitable de cette paralysie. Il est important de noter que chez ce malade complètement paralysé, *seul le pneumo-gastrique était remarquablement indemne* ; il n'y avait aucun trouble du pouls ni de la respiration.

On prend la décision de traiter ce malade par le sérum, on pratique une injection quotidienne de 40 centimètres cubes par jour de sérum purifié de l'Institut Pasteur ; aucune modification jusqu'au neuvième jour ; à cette date, le malade présente des accidents sériques intenses, il apparaît une accélération progressive du cœur, ainsi que des phénomènes dyspnéiques ; la mort survient dans le collapsus en quelques heures ; le malade avait fait brusquement une paralysie de son pneumogastrique sous l'influence de choc sérique.

OBS. B. Une jeune fille de dix-neuf ans présente inopinément une paralysie du voile du palais, suivie, quelques jours après, d'une parésie des membres inférieurs. On reconnaît les traces d'une angine, l'examen décèle la présence du bacille de LOEFFLER et démontre par conséquent la nature diphtérique de cette polynévrite. Un traitement sérothérapique énergique est institué, suivi d'une légère régression des symptômes paralytiques. Mais, au neuvième jour, une forte éruption sérique se manifeste et l'on observe une recrudescence inquiétante de la paralysie qui semblait en rétrocession ; les jambes sont complètement paralysées avec engourdissement et fourmillements non seulement des membres inférieurs, mais aussi un peu des mains. Cette accentuation paralytique n'est du reste que passagère ; deux jours après, elle était disparue et la paralysie antérieure continue à subir une régression lente sous l'influence du traitement sérothérapique. Mais il faut noter que chaque injection massive du sérum, pratiquée tous les trois jours, provoquait chaque fois, pendant quelques heures, une légère accentuation de la paralysie. (1)

Des faits analogues ont été observés à l'étranger, en particulier en Roumanie : STROE, STATE-DRAGANESCO et St-CHISER ont publié, en 1932, un article intitulé « *Contribution à l'étude des paralysies diphtériques. Aggravation de ces paralysies par les accidents sériques* ». Les auteurs rapportent deux cas : dans l'un, une aggravation indiscutable a suivi les accidents sériques ; dans l'autre, les accidents sériques ont été suivis de mort ; les auteurs insistent sur le fait que la mort, cliniquement et anatomiquement, était bien sous la dépendance de l'intoxication diphtérique et non du choc sérique. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits à propos de la pathogénie de ces accidents. (2)

(1) Cette observation est relatée dans l'article de Tinel et Sautenoire paru dans « *L'Encephale* », juillet 1926.

(2) C'est également à notre Maître Tinel que nous devons l'observation suivante qui bien que ne concernant pas un cas de paralysie diphtérique, mais un cas de tétanos vient à l'appui du rôle du choc sérique dans les fixations toxiques. « Un malade, ayant reçu 15 jours auparavant du sérum anti-tétanique à titre préventif, revient à la consultation de l'hôpital d'Ivry pour un trismus, premier signe d'un début de tétanos. Voulant faire bénéficier le malade d'une sérothérapie précoce et active, l'interne pratique à la consultation même une injection intra-veineuse de sérum anti-tétanique ; le malade fait un choc sérique immédiat et, lorsque celui-ci fut dissipé, on constata chez lui l'existence de contractures généralisées. Ce malade qui présentait à son arrivée un trismus discret avait constitué brutalement, sous l'influence du choc sérique, le tétanos le plus étendu et le plus grave dont il devait d'ailleurs mourir peu de temps après.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE BIOLOGIQUE

Paralysies diphtériques
et antitoxine circulante

L'étude de la teneur en antitoxine du sérum des malades atteints de paralysie diphtérique nous a paru pouvoir éclaircir peut-être dans une certaine mesure la pathogénie de ces accidents. Dans les dix-huit cas rapportés par Ramon, Debre, Bernard, en juin 1934, dans les Annales de Médecine, nous ne trouvons que cinq cas de paralysies ; le manque de détails nous empêche de conclure ; d'ailleurs ce travail n'avait nullement pour but ce point particulier. Dans le travail de Mme Zagdoun-Valentin, qui a suivi la courbe des anti-toxines chez cinquante-et-un malades, nous ne trouvons que six cas de paralysie. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces cas pour les confronter avec nos résultats.

Après avoir exposé les conditions techniques dans lesquelles ont été effectués nos dosages, nous donnerons une idée générale de la courbe des anti-toxines au cours de la diphtérie en essayant de dissocier les phénomènes d'immunisation active et passive, seules des idées précises sur ces différents points pouvant éclairer ce qui se passe au cours des paralysies.

Avant de commencer cette étude biologique des paralysies diphtériques, il y a un fait sur lequel il faut insister : la fixation de la toxine sur le système nerveux est antérieure à toute apparition d'anti-toxines actives et, à plus forte raison, d'anti-toxines passives. C'est un fait brutal, évident, sur lequel il peut paraître superflu d'insister, mais il conditionne tout dans l'étude de l'intoxication diphtérique.

Il y a obligatoirement, fatalement, un décalage (plus ou moins grand) entre le début de la résorption toxique et l'apparition des phénomènes d'immunisation.

CHAPITRE 1

LE CHOIX D'UNE METHODE :

LA METHODE D'EHRlich

Nous avons employé la méthode d'EHRlich pour effectuer nos titrages d'unités antitoxiques. Cette méthode qui a contre elle l'énorme quantité de cobayes qu'elle nécessite, a pour elle la constance de ses résultats et le fait d'être universellement admise. Il nous est nécessaire de revenir sur quelques définitions si l'on veut comprendre le mécanisme de ce mode de titrage.

L O — représente la quantité de toxine qui, mélangée à une unité antitoxique, ne provoque aucune réaction même locale chez le cobaye de 250 grammes.

L + représente la quantité de toxine qui, mélangée à une unité antitoxique, détermine la mort de l'animal le 4^e jour.

EHRlich a été amené à choisir la recherche de la dose L + de préférence à la dose L O pour deux raisons :

1° L O est extrêmement difficile à apprécier puisqu'il faut l'absence de toute lésion même locale. La sensation tactile de l'œdème est plus sujette à des erreurs d'interprétation que la constatation brutale de la mort de l'animal.

2° Le mélange L O n'est pas un mélange fixe étant donné qu'un mélange neutre est encore susceptible de neutraliser un excès de toxine. *C'est là le phénomène d'EHRlich qui est et reste le plus gros argument contre l'unicité absolue de la toxine.* Au contraire la dose L + est remarquablement fixe, toute addition de toxine ou d'antitoxine provoquant la mort prématurée ou la survie de l'animal.

Nous ne pouvons pas dans ce travail sur les paralysies entrer dans le détail même de la technique d'EHRlich. Cependant il est indispensable de préciser certains points.

1° *Le volume toxine antitoxine doit toujours être injecté sous un volume constant de 4 cc. Etant donné que l'on recherche l'unité antitoxique par cc. de sérum, cette règle d'injecter toujours 4 cc. ne per-*

met pas de descendre avec la dose L + au-dessous du quart d'unité comme précision.

1^{er} EXEMPLE : Un cc. de sérum à doser + 3 cc. de sérum physiologique + L +

déterminant la mort du cobaye de 250 grammes en 4 jours = 1 unité antitoxique par cc. de sérum à doser.

2^e EXEMPLE : 4 cc. de sérum à doser + L +

déterminant la mort du cobaye de 250 grammes en 4 jours = 1/4 d'unité par cc. de sérum à doser.

Autant il est possible de doser des quantités énormes d'antitoxines par la méthode d'EHRlich, autant il est impossible avec la dose L + de doser des fractions d'unités inférieures au quart. D'où la nécessité de se servir d'une dose L + réduite sur laquelle nous reviendrons.

2° Il est absolument nécessaire si l'on veut suivre la technique d'EHRlich, d'injecter le mélange aussitôt qu'il est réalisé : « Sogleich » suivant l'expression même d'EHRlich. En effet, la prolongation du temps de contact de la toxine et du sérum à doser est susceptible de modifier les résultats.

MADSEN et S. SCHMIDT ont montré qu'avec un sérum de faible titre antitoxique (c'est le cas des dosages chez l'homme) l'addition d'une dose L + réalise un mélange qui est neutre au bout de 30 minutes, qui est encore neutre 4 heures après ; mais, au bout de 24 heures à l'étuve, ce mélange tue le cobaye.

D'après MADSEN, les divergences entre la méthode in vitro par floculation et la méthode in vivo d'EHRlich proviendraient du fait qu'un mélange, susceptible de déterminer la mort du cobaye de 250 grammes le 4^e jour s'il est injecté immédiatement, peut devenir neutre, si on laisse le mélange en contact un temps suffisant pour que la neutralisation complète puisse s'effectuer ; ce temps étant déterminé par la vitesse de floculation. Les écarts peuvent être suffisamment importants avec les sérums à floculation lente pour qu'on insiste sur le fait de l'injection immédiate du mélange toxine antitoxine si l'on veut donner un résultat selon EHRlich.

3° Le dosage des fractions d'unité par la méthode d'EHRlich oblige à employer une dose L + réduite. RAMON a préconisé la dose correspondant au trentième d'unité antitoxique. Nous écrivons cette dose 1 + de préférence à la formule L + 1/30 qui peut prêter à confusion et faire croire qu'il s'agit d'une dose égale au 1/30 de la dose L +. En réalité, l'expérimentation a montré que la dose correspondant au 1/30 d'unité n'est pas le trentième de la dose L +. (Voir plus loin le tableau des quantités de toxine correspondant aux doses L + et 1 + employées dans nos recherches).

Ce point de détail mérite d'être précisé, car ce que l'on cherche, c'est le seuil de l'immunité antidiphthérique, le 1/30 d'unité de toxine au c³ de sérum et non le 1/30 de la dose qui tue le cobaye en 4 jours.

Si l'on veut être autorisé à attacher une importance aux dosages effectués par la méthode d'EHRlich au-dessous de l'unité, il faut dans l'emploi de la dose 1 + s'entourer d'un luxe de précautions. La dose de 1 + déterminée expérimentalement et non pas mathématiquement représente une quantité de toxine extrêmement réduite. Dans nos expériences elle fut de l'ordre de 1/200 de centimètre cube. Si l'on ne

veut pas s'exposer à des erreurs, du simple au double, inévitables avec les pipettes usuelles, il faut employer une toxine diluée. Mais là intervient encore une cause d'erreur. Toutes les fois qu'on dilue une toxine, on risque de modifier son activité, si on n'opère pas dans certaines conditions. En effet la quantité d'antitoxine nécessaire pour neutraliser une quantité n de toxine brute n'est plus la même pour la même quantité n diluée. On se met à l'abri de ces erreurs en employant pour la dilution, non pas du sérum physiologique, mais un mélange tamponné à PH. 7,4 (mélange de SORENSEN ou mélange de KORLTÖFF).

Si nous insistons sur ces détails dans la technique de l'emploi de la dose $l +$ correspondant au 1/30 d'unité antitoxique, c'est que nos recherches nous ont montré l'importance capitale des phénomènes d'immunisation active. Or, ceux-ci déterminent surtout des variations au-dessous de l'unité, il était donc nécessaire pour pouvoir tirer des conclusions légitimes de nos chiffres :

a) *De déterminer une dose $l +$ correspondant réellement au 1/30 d'unité, seuil de l'immunité diphtérique.*

b) *D'éliminer les causes d'erreurs dues à l'emploi d'une toxine diluée.*

CARACTERISTIQUE DES TOXINES STANDARDS UTILISEES POUR LE TITRAGE DES SERUMS

TOXINE STANDARD 148

Date de préparation : Décembre 1931.

Dose minima mortelle 1/350 de cc.

L o 0,115.

L + 0,13.

l + 0,055.

TOXINE STANDARD 454

Date de préparation : Janvier 1933.

Dose minima mortelle 1/300

L o 0,14

L + 0,16

l + 0,06

LIQUIDE TAMPONNÉ SERVANT A LA DILUTION DE LA TOXINE

Solution de Phosphate monopotassique 19,5

» de Phosphate disodique 80,5

Eau distillée fraîchement bouillie 25

Les deux solutions de phosphate sont N/15, soit pour la première 9 gr. 078 de sel recristalliné dissous dans 1.000 d'eau bouillie, pour la seconde, 11 gr. 876 du sel à 2 H² O dans 1.000 d'eau distillée. Le mélange est isotonique au sang et de P.H. 7,4.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES MÉTHODES

Ce n'est que pour mémoire que nous signalons la méthode de ROUX et celle de MARX. Cette dernière fut d'ailleurs étudiée avec EHRLICH pour obvier aux inconvénients de la dose $L +$ dans la détermination des fractions d'unité. Cette méthode permet d'atteindre le $1/2000$ d'unité. Les méthodes intradermiques sont beaucoup plus intéressantes. La méthode de ROMER avec la modification apportée par GLENNY permet un dosage extrêmement précis. La méthode de CLAUS JENSEN (d'après les travaux de FRASER et WIGHAM) nous semble actuellement très au point. Cette méthode couramment employée au laboratoire de MADSEN à Copenhague, permet une très grande précision avec un coefficient d'erreur qui ne dépasserait pas 3,5 %.

C'est surtout la méthode par floculation qu'il faut mettre en parallèle avec la méthode d'EHRLICH. Déjà NICOLLE, CESARI, DEBAINS, avaient montré en 1920 un phénomène intéressant sur la précipitation mutuelle des anti-corps et des antigènes ; mais c'est RAMON qui a remarquablement créé et mis au point la méthode. Cette méthode rend actuellement dans les laboratoires du monde entier les plus grands services du fait de sa simplicité et de sa facilité d'exécution, elle est précieuse pour suivre le sérum d'un cheval immunisé. Les résultats sont extrêmement voisins de ceux donnés par la méthode d'EHRLICH. La méthode par floculation est peut-être un peu optimiste pour les sérums à floculation lente.

Cette méthode est moins facile à manier dès que l'on s'adresse à des taux peu élevés d'anti-toxines : elle ne permet pas de descendre au-dessous de l'unité. Enfin pour ce qui est du titrage dans le sérum d'enfant, la nécessité d'employer un c.c. de sérum par tube mis à flocculer exige une grande quantité de sang ; avec la technique d'EHRLICH trois essais, souvent deux seulement sont suffisants et réduisent ainsi la quantité de sérum employé. Toutes ces raisons nous ont fait choisir et conserver la méthode d'EHRLICH malgré le nombre énorme de cobayes qu'elle nécessite. Nous pensons, en l'ayant choisie, avoir mis dans notre expérimentation un gros coefficient de sécurité et d'exactitude.

CHAPITRE II

L'ANTITOXINE AU COURS DE L'INTOXICATION DIPHTERIQUE

Deux ordres de choses sont à étudier au cours de l'intoxication diphtérique.

1° LES FAITS. — Autrement dit, les résultats brutaux obtenus par le dosage des unités antitoxiques au cours de l'intoxication diphtérique (qu'elle s'accompagne ou non de paralysie).

2° LA PART RESPECTIVE DES PHÉNOMÈNES D'IMMUNISATION ACTIVE ET D'IMMUNISATION PASSIVE. — En essayant de préciser les caractères distinctifs de l'antitoxine passive (hétérologue) et de l'antitoxine active (homologue ou autochtone).

I. — NOS RESULTATS

Nous avons étudié le pouvoir antitoxique du sérum de plus de 60 malades. Pour 22 de ces malades nous possédons la courbe de la teneur en antitoxine du sérum pendant plusieurs semaines. Dans un certain nombre de cas, nos dosages ont été répétés pendant 3 et 4 mois.

Chez les autres malades nous n'avons fait les dosages d'antitoxine qu'à partir de l'apparition des paralysies.

Dans l'ensemble, nos courbes d'antitoxine ont une allure générale qui les rapproche grandement de celles données par RAMON, DEBRÉ et BERNARD dans les « Annales de Médecine » de juin 1934, et de celles données par Mme ZAGDOUN VALENTIN, dans sa thèse.

Cependant il nous est absolument impossible de conserver une classification aussi rigoureuse que celle donnée par RAMON, DEBRÉ et BERNARD qui distinguent les deux types suivants :

PREMIER TYPE. — Maximum rapidement atteint. Descente rapide en 15 ou 20 jours au-dessous de l'unité.

DEUXIÈME TYPE. — Maximum atteint plus lentement, souvent

élevé, la courbe est étalée, la teneur en antitoxine restant considérable pendant plusieurs semaines.

Sur 18 cas étudiés les auteurs trouvent 9 cas correspondant à chaque type de courbe.

Si nous nous en tenions au schéma de ces auteurs, il n'y a guère qu'un cas sur 22, le cas 285, qui rentrerait dans la seconde catégorie.

Personnellement, nous préférons attacher plus d'importance au taux résiduel qu'à la forme du clocher initial, faible ou élevé, aigu ou en plateau ; *seul le taux résiduel des antitoxines après la troisième semaine, nous a servi de critère.* (Nous verrons d'ailleurs au chapitre suivant qu'après le 21^e jour il ne s'agit plus vraisemblablement que d'antitoxines homologues, actives). En effet, l'amplitude extrêmement variable du maximum (quelles qu'aient été la dose injectée et l'évolution clinique), l'allure en pointe ou en plateau de ce maximum, ne permettent pas une classification qui repose sur une base logique, constante.

TABLEAU I

NOM	AGE	N°	Unités av. sérum	Maximum
BAL.	24	285	+ 1/10 — 1	+ 20 — 30
GOL.	8			+ 5 — 10
RAD.	17			+ 10 — 20
NOE.	14			12
TAN.	13			+ 4 — 8
TAI.	15	294	1/30	+ 5 — 10
MOR.	12	72	1/10	+ 10 — 15
THE.	11	316	moins de 1/30	+ 1 — 5
BEL.	45			+ 1 — 5
BRE.	7			+ 5 — 10

TABLEAU II

NOM	AGE	N°	Unités av. sérum	Maximum
ARG.	40	220 164	1/10	+ 1 — 5
GON.	19		+ 1 — 5	
CLO.	26		+ 1 — 5	
EST.	28		+ 1/10 — 1	
DAU.	6		+ 1 — 5	
FAU.	38	235	+ 1/10 — 1	+ 1 — 5
SAM.	25	84		+ 1 — 5
VEB.	18	73		+ 4 — 10
LEC.	7			+ 1 — 5
DAV.	27			+ 5 — 10
GIL.	29			+ 1 — 5
SIM.	43	218	moins de 1/30	+ 1 — 5

Les faits qui régissent la date du maximum, son amplitude et sa persistance, sont soumis à des lois qui ont peu à voir avec la diphthérie, mais qui semblent liés bien plus à des réactions individuelles vis-à-vis du sérum injecté.

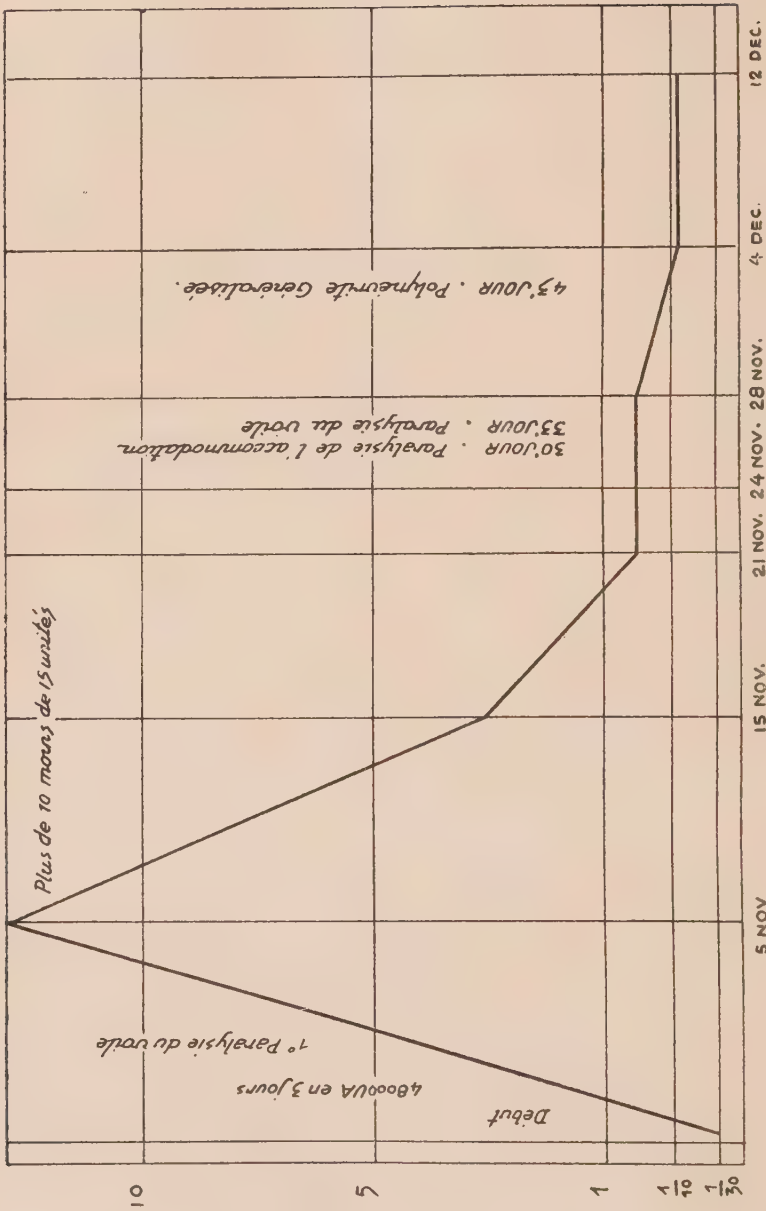
Qu'il y ait encore dix unités par centimètre cube de sérum au dixième jour d'une diphthérie, cela ne paraît avoir aucune importance, le pronostic n'est pas meilleur pour un cas de gravité égale qui en aurait cinq fois moins. Il y a toujours à partir du moment où l'on a fait la première injection de sérum, suffisamment d'antitoxine circulante pour neutraliser de grosses quantités de toxine.

Les deux tableaux suivants donnent la répartition des 22 cas suivis de bout en bout. Dans dix cas le taux des antitoxines s'est maintenu au-dessus de l'unité, trois semaines après l'injection de sérum (Tableau 1).

Dans douze cas le taux des antitoxines est descendu au-dessous de l'unité à la fin de la troisième semaine, après l'injection de sérum. (Tableau 2.)

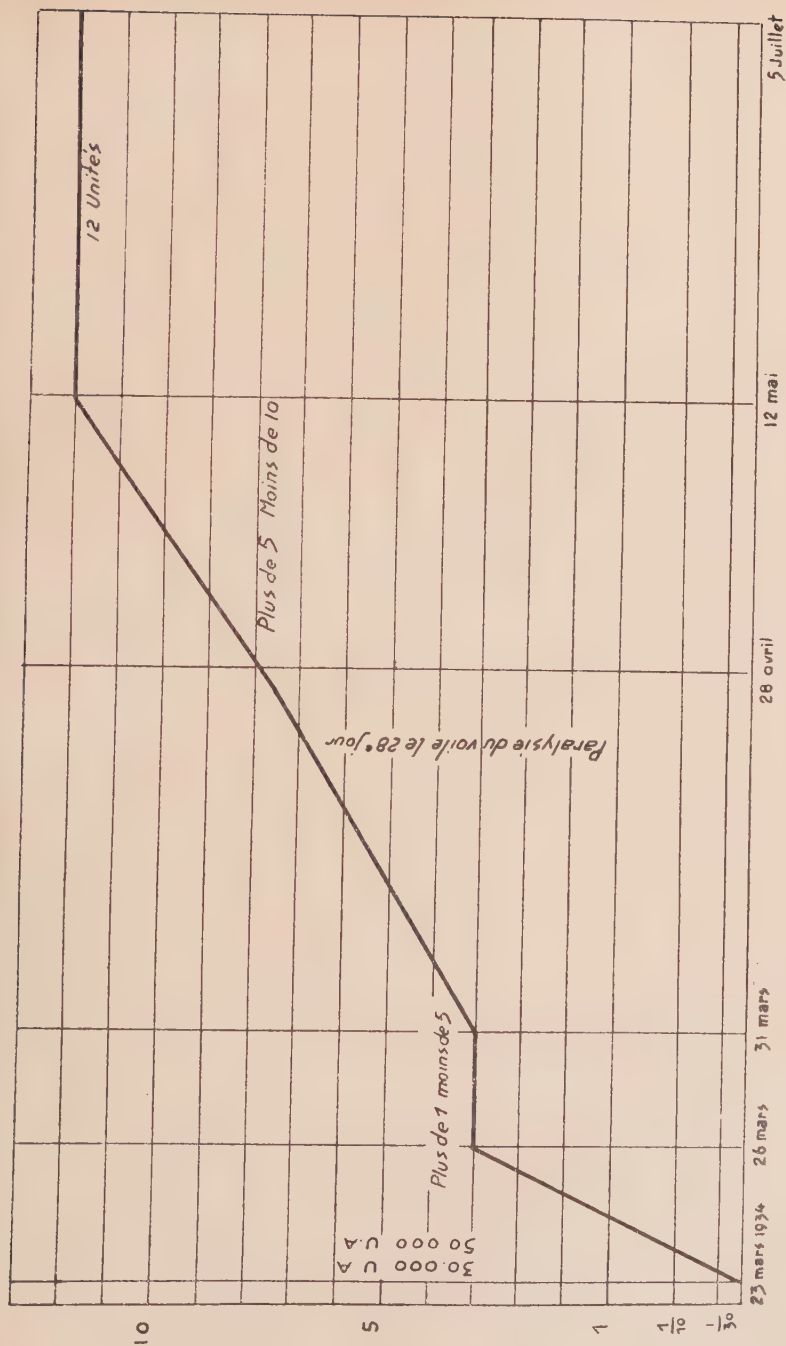
Unités après 3 semaines	Type d'angine	Paralysies et maladies intercurrentes
+ 10 — 20 1	bénigne	
+ 1 — 5 12	grave »	
2	maligne	p. localisée tardive
+ 1 — 5 2	bénigne	
+ 1 — 5	grave	p. localisée tardive
+ 1 — 4	»	p. précoce bénigne
+ 1 — 2,5	bénigne	
+ 1 — 2	grave	p. tardive extensive
+ 1 — 5	»	

Unités après 3 semaines	Type d'angine	Paralysies et maladies intercurrentes
moins de 1	bénigne	
+ 1/10 — 1	grave	p. tardive extensive
+ 1/10 — 1	grave	p. précoce et tardive localisée
+ 1/10 — 1	grave	scarlatine au 17 ^e jour
+ 1/10 — 1	porteur de germes	
+ 1/10 — 1	maligne	p. tardive extensive
+ 1/10 — 1	grave	p. précoce, sort au 30 ^e jour
+ 1/10 — 1	grave	p. précoce bénigne
+ 1/10 — 1	rhinite	
+ 1/10 — 1	bénigne	
+ 1/10 — 1	bénigne	
+ 1/10 — 1	maligne	p. tardive extensive



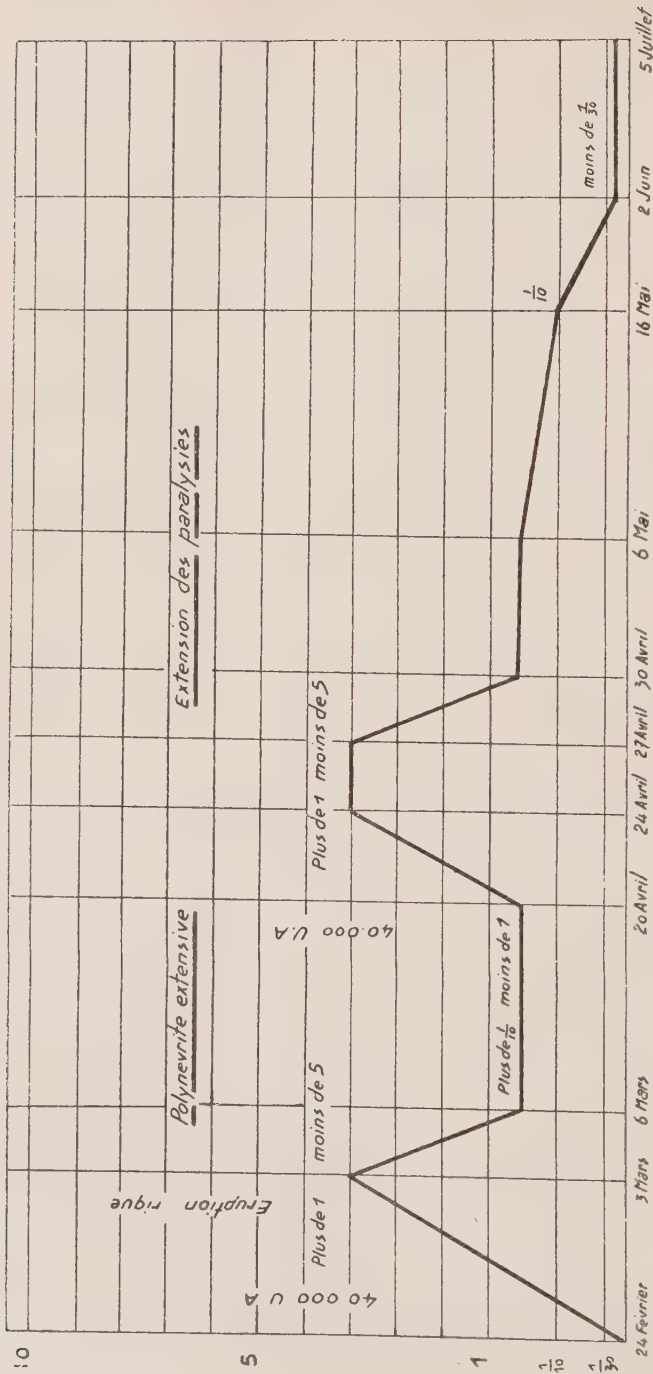
OBS. N° 220. (Voir détail au chapitre Observations).

Immunité passive prédominante.



OBS. N° 285. (Voir détail au chapitre Observations).

Immunité active exceptionnellement développée.



OBS. N° 218. (Voir détail au chapitre Observations).

Immunité presque exclusivement passive constatée pendant l'angine, puis une seconde fois à l'occasion d'une tentative de sérothérapie des paralysies.

II. — INTERPRETATION DES COURBES D'ANTITOXINE

La part respective de l'IMMUNITE PASSIVE et de l'IMMUNITE ACTIVE

Les courbes d'antitoxine telles que nous les avons données au chapitre précédent sont faites de la juxtaposition de deux sortes d'anticorps. Les uns spontanés, homologues, représentant l'immunité active, les autres thérapeutiques, hétérologues, représentant l'immunité passive. Nous verrons que l'immunité passive due à l'injection d'antitoxine étrangère joue peu dans la prévention des paralysies alors que l'immunité active semble avoir un rôle de premier plan.

Nous allons essayer de dissocier les deux phénomènes.

A) L'IMMUNITE PASSIVE

L'immunité passive est uniquement représentée par l'apport d'antitoxine équine par l'injection de sérum.

Nature de l'antitoxine équine. — Tous les travaux qui ont été poursuivis sur la purification de l'antitoxine diphthérique, n'ont jamais pu infirmer la nature protéinique de ce corps. On sait en effet que la fonction antitoxique est fixée sur la pseudo-globuline sérique. RAMON, cependant, se fondant sur les chiffres minimes d'azote renfermé dans le flocculat toxine-antitoxine, met en doute la nature protéinique de l'antitoxine (1).

VELLUZ dans toute une série de recherches sur la nature de l'antitoxine a poursuivi très loin sa purification et a toujours obtenu en dernier ressort un corps présentant les caractères des pseudo-globulines. Jusqu'à nouvel ordre, il faut donc considérer l'antitoxine équine comme une protéine étrangère, c'est ce qui explique d'ailleurs en grande partie le comportement de l'organisme à son égard.

Comme à l'égard de toute albumine hétérologue, il va se produire des réactions de défense par formation d'anticorps ; enfin il est très vraisemblable que la majeure partie de la fonction antitoxique restera sérique et que l'intimité des tissus refusera l'accès aux molécules azotées qui n'auront pas subi au niveau du foie les phénomènes de destruction et d'assimilation qui leur donneront droit de cité, mais leur feront perdre leur fonction antitoxique.

BOKAY rapporte les faits suivants :

1° Après l'injection intracardiaque de sérum, on ne retrouve, dans

(1) Le faible taux d'azote contenu dans le flocculat toxine-antitoxine montre que c'est une très faible partie de la pseudo-globuline qui se combine à la toxine mais n'infirme pas la conception de la nature protéinique de l'antitoxine.

les minutes qui suivent l'injection, que 40 à 60 % des antitoxines injectées dans le sang de l'animal. Ces chiffres sont obtenus avec du sérum homologue, ils sont très inférieurs si l'on emploie du sérum hétérologue. Il semble qu'aussitôt injectée l'antitoxine subisse immédiatement une destruction non négligeable.

2° Ce n'est pas la diffusion dans les tissus qui explique cette déperdition d'antitoxine, en effet l'expression des organes privés de sang montre un chiffre d'antitoxine cent fois plus faible dans le suc tissulaire que dans le sang. Deux semaines après l'injection de sérum, même chez des sujets ayant encore un taux important d'antitoxine dans le sang, l'expression du suc tissulaire des amygdales ne montra pas trace d'antitoxine, pas plus que les autres tissus, d'ailleurs.

Devenir de l'antitoxine équine. — De nombreux auteurs se sont préoccupés du devenir de l'antitoxine injectée dans l'organisme. VALLÉE, FINZY, Louis BAZY, RAMON, MADSEN, REUBEN KAHN, E. MAC DERMOTT, BERNABAI, etc..., ont étudié le problème.

ERIN MADSEN a repris la question en 1934. Rappelant les travaux de A. T. GLENNY et B. HOPTKINS et de ALEXANDER, il montre que les antitoxines hétérologues s'éliminent en trois temps, d'abord 24 heures d'élimination assez rapide, puis six à sept jours d'élimination lente, graduelle, enfin élimination accélérée presque totale les 8^e et 9^e jours. La période accélérée des 8^e et 9^e jours correspond à la formation des corps antisérum, des précipitines.

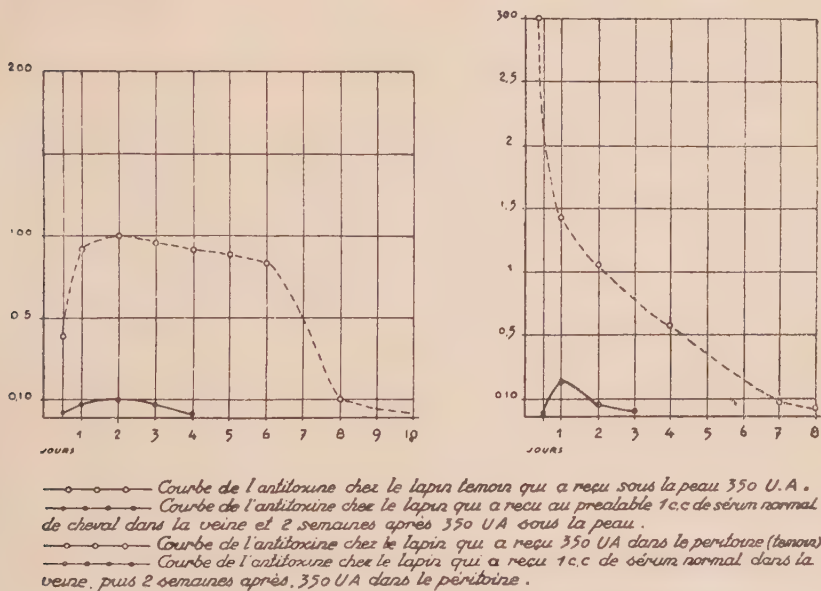
Cette marche explique comme nous l'avons nous-mêmes observé, que, malgré des injections considérables de sérum, le sang des animaux après le 10^e ou 12^e jour ne renferme presque plus d'antitoxine. Des lapins, à qui en 10 jours nous avons injecté la dose énorme de 25.000 unités par kilo, ne présentaient plus, le quinzième jour après le début des injections, qu'un taux d'antitoxine inférieur à l'unité. Nous avons retrouvé bien souvent dans nos courbes une évolution analogue, la fin du clocher antitoxique survenant fréquemment au 8^e ou 9^e jour, date des accidents sériques, date de la formation des précipitines. Cependant il semble bien que chez l'homme on n'observe pas d'une façon constante la même schématisation de la courbe d'élimination des antitoxines. C'est qu'intervient un second facteur, la courbe d'*immunité active* qui peut venir modifier complètement l'aspect général. La courbe d'*immunité passive* est soumise d'ailleurs à de nombreuses variations individuelles, le maximum des unités antitoxiques ne dépendant ni de la dose ni du rythme des injections.

En particulier une sensibilisation préalable vient considérablement diminuer la hauteur du clocher. SCHMIDT a montré que la durée de l'immunité passive dépend de la vitesse d'élimination des anticorps ; l'élimination est lente s'il s'agit d'antitoxines homologues ; au contraire, lorsqu'il s'agit d'antitoxines hétérologues, la vitesse d'élimination dépend de la production des anticorps spécifiques anti-protéine. L'apparition des anticorps anti-protéine est rapidement suivie de la disparition de l'antitoxine. Si l'animal est sensibilisé, la rapidité de disparition de l'antitoxine est proportionnelle au degré de l'hypersensibilité de l'organisme. L'expérience animale montre que les anticorps ainsi fixés ne manifestent plus leur effet thérapeutique.

SCHMIDT ne pense pas cependant que cette inhibition des antitoxines s'applique à la clinique humaine. S'il en est ainsi, c'est sans

doute que lorsque les antitoxines équine disparaissent ou sont bloquées, il y a déjà suffisamment d'antitoxine homologue active.

Pour P. ZOELSCH, la vitesse d'élimination de l'antitoxine dépend du pouvoir de l'organisme d'éliminer la protéine étrangère du sérum injecté. Cette élimination est accélérée dans les cas de maladie du sérum (1). Les conclusions de REUBEN KAHN et de Elisabeth M. DERMOTT sont très voisines. En effet ces auteurs ont observé que chez les animaux sensibilisés antérieurement par le sérum de cheval, l'injection simultanée de toxine et d'antitoxine (en excès) entraînait la mort de l'animal. Les auteurs estiment que les anticorps antisérum de l'animal préalablement immunisé se combinent avec leur antigène en bloquant en même temps la fonction antitoxique et en empêchant son effet général. Les conclusions tirées de ces faits par REUBEN KAHN sont celles-ci : Chez un animal qui a déjà reçu du sérum et qui a formé des corps antisérum, il ne faut pas attendre un effet équivalent pour une même dose de sérum chez un sujet déjà sensibilisé que chez un sujet neuf.



(Extrait de la communication de Adalberto Bernabai, C.R.S. Biologie, 10 MAI 1935)

COURBES N° 7 ET N° 8

Tous ces problèmes de la mauvaise utilisation de l'antitoxine chez les sujets déjà sensibilisés avaient été étudiés par VALLÉE à propos de son sérum antibacillaire. Récemment dans le Laboratoire de RAMON, BERNABAI est venu confirmer tous ces travaux. C'est à cet auteur que nous empruntons les courbes ci-jointes (courbes n° 7 et

(1) Cet auteur conclut de ces faits à la supériorité des injections périodiques, nous ne partageons pas son avis sur l'opportunité des injections multiples, mais peut-être seraient-elles nécessaires ou tout au moins utiles chez les sujets déjà sensibilisés chez qui l'antitoxine ne fait que passer.

n° 8) montrant les différences de courbes d'antitoxine chez les animaux sensibilisés et chez les animaux neufs. L'auteur conclut avec raison en critiquant l'emploi excessif de l'immunisation prophylactique passive qui peut empêcher ultérieurement un enfant de bénéficier de l'effet thérapeutique du sérum en cas de maladie justiciable du traitement sérique.

A. BERNABAI confirme par ailleurs les expériences de REUBEN KAHN en montrant que des lapins immunisés meurent 24 heures après l'injection de toxine et d'antitoxine (en excès) alors que les témoins neufs ou sensibilisés avec du sérum humain survivent avec des doses doubles de toxine et moitié moindre d'antitoxine.

B) L'IMMUNITÉ ACTIVE

L'immunité active est représentée par les antitoxines homologues qui prennent naissance dans l'organisme sur l'influence de l'antigène « toxine diphtérique ».

Nature de l'antitoxine active humaine. — Rien ne permet d'attribuer à l'antitoxine humaine une autre constitution qu'à l'antitoxine équine. C'est bien vraisemblablement une albumine, une pseudo-globuline ; mais cette fois l'albumine n'est pas soumise comme l'antitoxine équine aux réactions de défense contre les albumines étrangères.

RAMON et DEBRÉ étudiant comparativement l'immunité active et l'immunité passive concluent dans le « Journal d'Immunologie » de janvier 1935, qu'il ne semble pas dans un cas comme dans l'autre, que les phénomènes de défense tiennent à autre chose qu'à la présence d'antitoxine dans le sérum.

Ceci est en accord avec tous les faits expérimentaux, mais ce qui est capital, c'est la différence d'utilisation entre l'antitoxine homologue et l'antitoxine hétérologue. L'une est transitoire, l'autre est fixe. L'une provoque l'apparition d'anticorps, l'autre a droit de cité. Enfin si l'on se place sur le terrain pratique : l'antitoxine passive n'intervient naturellement qu'avec un retard souvent considérable sur le début de l'intoxication diphtérique, alors que chez certains individus réagissant spécialement vite à la sollicitation de l'antigène, l'apparition d'antitoxine homologue va être extrêmement précoce, créant spontanément une barrière à la toxine et pouvant prévenir par suite l'apparition de la paralysie (1). Il semble bien que si, *in vitro*, l'antitoxine humaine ne semble pas supérieure à l'antitoxine équine, *in vivo* chez le diphtérique il n'en est plus de même. La question a été spécialement étudiée par BAAR, de Vienne. Dans la « Klin. Woch. » de 1932, l'auteur, à la suite d'une étude comparative sur les sérums homologues et hétérologues, concluait qu'un sérum hétérologue possédant un titre élevé d'antitoxine

(1) Cette défense active, pour se développer de façon rapide, nécessite vraisemblablement un fond si minime soit-il d'immunité du à un contact antérieur avec l'antigène.

peut se montrer peu efficace chez l'homme à cause de sa faible avidité pour les tissus.

Au Troisième Congrès International de Pédiatrie de Londres en 1933, BAAR revenait avec H. BENEDICT sur l'étude de l'antitoxine humaine. Les faits qu'il apporta en faveur de celle-ci sont des plus intéressants.

Le tableau (1) que nous donnons ci-dessous montre bien que l'antitoxine homologue a une affinité tissulaire plus grande que l'antitoxine hétérologue. Le laps de temps après lequel il est trop tard pour que l'antitoxine puisse encore agir est plus court avec le sérum hétérologue qu'avec le sérum homologue.

N° du lapin	Toxine	Injection d'antitoxine au même point que la toxine	Résultat
342	C. 3 dilution 1 = 5 0,1 intra- dermique	pas d'antitoxine	nécrose
		0,15 U.A. (sérum équin)	
		en même temps que la toxine	0
		1/2 heure après la toxine	0
		1 heure	0
		1 h. 1/2	rougeur et œdème
		2 heures	—
		0,15 U.A. (sérum de lapin)	
		en même temps que la toxine	0
		1/2 heure après la toxine	0
		1 heure	0
		1 h. 1/2	0
		2 heures	0
374	RAMON 30 dilution 1 = 100 0,1 intra- dermique	pas d'antitoxine	nécrose
		0,15 U.A. (sérum équin)	
		en même temps que la toxine	0
		1/4 d'heure après la toxine	0
		1/2 heure	0
		3/4 d'heure	nécrose
		1 heure	—
		0,15 U.A. (sérum de lapin)	
		en même temps que la toxine	0
		1/4 d'heure après la toxine	0
		1/2 heure	0
		3/4 d'heure	rougeur
		1 heure	traces de nécrose

Le tableau (1) suivant concerne l'extinction de la réaction SCHICK par injection locale d'antitoxine équine et d'antitoxine humaine chez des enfants : là encore, l'affinité tissulaire de l'antitoxine homologue est beaucoup plus marquée.

(1) Ces deux tableaux sont la traduction de ceux donnés par Baar et Benedict.

NOM	AGE	Dose de toxine pour Schick	Injection d'antitoxine au point ou a été faite la réaction de Schick	Résultats (48 heures)
B. J.	2 ans	1/2 dose	1/30 d'unité de sérum de cheval en même temps que la toxine. . 1/2 h. après l'injection de toxine 1 heure — — — 2 heures — — — 1/40 d'unité de sérum humain en même temps que la toxine. . 1/2 h. après l'injection de toxine 1 heure — — — 2 heures — — —	0 traces + + 0 0 0 0
Z. W.	4 1/2	dose entière	0,1 U.A. de sérum de cheval en même temps que la toxine. . 1/2 h. après l'injection de toxine 1 heure — — — 2 heures — — — 0,1 U.A. de sérum humain en même temps que la toxine. . 1/2 h. après l'injection de toxine 1 heure — — — 2 heures — — —	0 traces + 0 0 0 0
N. W.	3 ans	dose entière	10 U.A. de sérum de cheval 1/4 d'heure après la toxine. . 2 heures — . . 4 heures — . . 6 heures — . . 2 U.A. de sérum humain 1/4 d'heure après la toxine. . 2 heures — . . 4 heures — . . 6 heures — . .	traces + + + 0 0 traces »

Les résultats de BAAR et BENEDICT sont d'ailleurs à rapprocher de faits plusieurs fois observés dans le service de M. MARQUEZY.

La réaction de SCHICK, faite une heure avant une injection de sérum équin à forte dose, mais à distance de l'injection de toxine, a exactement la même évolution et la même intensité que lorsque le sérum n'est fait que vingt-quatre heures après. La fixation tissulaire de la toxine est immédiate et l'on conçoit qu'une antitoxine homologue ayant une affinité plus marquée pour les tissus qu'une antitoxine hétérologue soit un meilleur agent de prophylaxie des paralysies.

BAAR et BENEDICT ont également contrôlé l'activité plus grande de l'antitoxine homologue au cours des injections intraveineuses de toxine. L'injection d'antitoxine homologue, une heure après l'injection

intraveineuse d'une dose mortelle, protège encore l'animal alors que le sérum hétérologue est sans action.

PRODUCTION DE L'ANTITOXINE ACTIVE

Deux faits sont à considérer : *la précocité de l'apparition de l'antitoxine active et son intensité.*

L'apparition au cours de la diphtérie d'antitoxine active peut être extrêmement précoce, puisque, comme nous le verrons au chapitre suivant, des taux compris entre le dixième d'unité et l'unité ont pu être observés chez des diphtériques non encore soumis au sérum de cheval le troisième jour de leur maladie. Ceci tient sans doute à ce qu'il existait déjà dans le sérum de ces malades des traces d'antitoxine (inférieures au trentième d'U.A. cependant) avant le début de la maladie.

A l'encontre, il est des diphtéries qui, même arrivées au quatrième ou cinquième jour, n'ont encore qu'un taux d'antitoxine absolument inexistant. L'observation n° 218 (SIM. 46 ans) traitée au sixième jour n'avait, à cette date tardive, que des traces d'antitoxine inférieures au 1/30^e d'unité antitoxique. Les faits observés chez les chevaux en voie d'immunisation sont absolument parallèles. Certains chevaux voient la teneur de leur sérum en anticorps monter dès les heures qui suivent le contact avec l'antigène, alors que chez d'autres la courbe ne démarre que plus tardivement.

De même on a pu suivre la courbe des antitoxines chez les enfants soumis à la vaccination de RAMON. On sait combien les résultats obtenus sont variables. Tel enfant fera, grâce à l'anatoxine de RAMON, une immunité élevée et durable ; tel autre n'aura qu'une immunité transitoirement élevée ; il se stabilisera très peu au-dessus du 30^e d'unité, mal protégé contre une contamination favorisée peut-être par une baisse momentanée de son taux antitoxique sous une influence quelconque. Toute une série de travaux montre que ce n'est pas tant le taux d'immunité d'un sujet qui importe, que la faculté pour ce sujet d'élever spontanément sa défense anti-toxique en présence de l'antigène « toxine diphtérique ». Il semble à ce titre que la répétition des contacts avec l'antigène favorise cette élévation spontanée du taux des antitoxines. C'est le principe de la répétition des injections au cours de la vaccination par l'anatoxine. LEREBoullet a d'ailleurs montré que dans le personnel hospitalier les contacts occultes répétés avec le bacille diphtérique entraînaient une véritable vaccination. C'est peut-être aussi un des faits pour lesquels les paralysies diphtériques sont plus rares chez les vaccinés qui contractent la diphtérie. Leur premier contact avec l'anatoxine favorise sans doute leur faculté de défense active.

WERNER FISCHER et WALTER POCKELS montrent que les animaux qui ont subi deux injections d'anatoxine se stabilisent au même taux d'antitoxine que ceux qui n'ont reçu qu'une injection.

Malgré cela, ils sont beaucoup plus résistants vis-à-vis de la même dose de toxine diphtérique. Les auteurs semblent conclure que cer-

tains sujets qui ne sont pas aptes à cette défense spontanée peuvent contracter la diphtérie malgré la présence d'un taux suffisant en apparence d'antitoxine dans le sang.

J.-A.-R. PROCHAZKA, en se fondant sur des dosages d'antitoxine faits au début de la diphtérie, admet que la réaction de SCHICK négative ne signifie pas autre chose que la présence d'au moins $1/30^{\circ}$ d'unité antitoxique par cc de sérum et non pas une immunité vis-à-vis de la diphtérie. Il cite un certain nombre de cas où le dosage des antitoxines avant toute sérothérapie accusait des chiffres supérieurs au $1/30^{\circ}$, mais toujours inférieurs au $1/5^{\circ}$ d'unité antitoxique. Ces opinions proviennent à notre avis d'une erreur d'interprétation des dosages d'antitoxine. Il est à peu près certain que les sujets qui contractent la diphtérie ont toujours un taux d'antitoxine inférieur au $1/30^{\circ}$ d'unité antitoxique dans les heures qui précèdent immédiatement le contact avec le bacille. Mais quand nous voyons les malades et que nous pouvons doser leur antitoxine, il y a déjà plusieurs heures ou même plusieurs jours que leur organisme est en contact avec l'antigène « toxine diphtérique ». Certains ne réagissent pas et restent au-dessous du $1/30^{\circ}$ d'unité, d'autres réagissent et s'élèvent rapidement au-dessus de cette limite. Les premiers n'élèvent aucune barrière entre la toxine et les tissus ; les seconds, par leur immunité active, neutralisent la toxine résorbée (en partie tout au moins). C'est parce que le dosage de l'antitoxine, avant tout sérum, nous donne une indication sur l'auto-défense, que nous lui attachons une importance dans le pronostic des paralysies diphtériques.

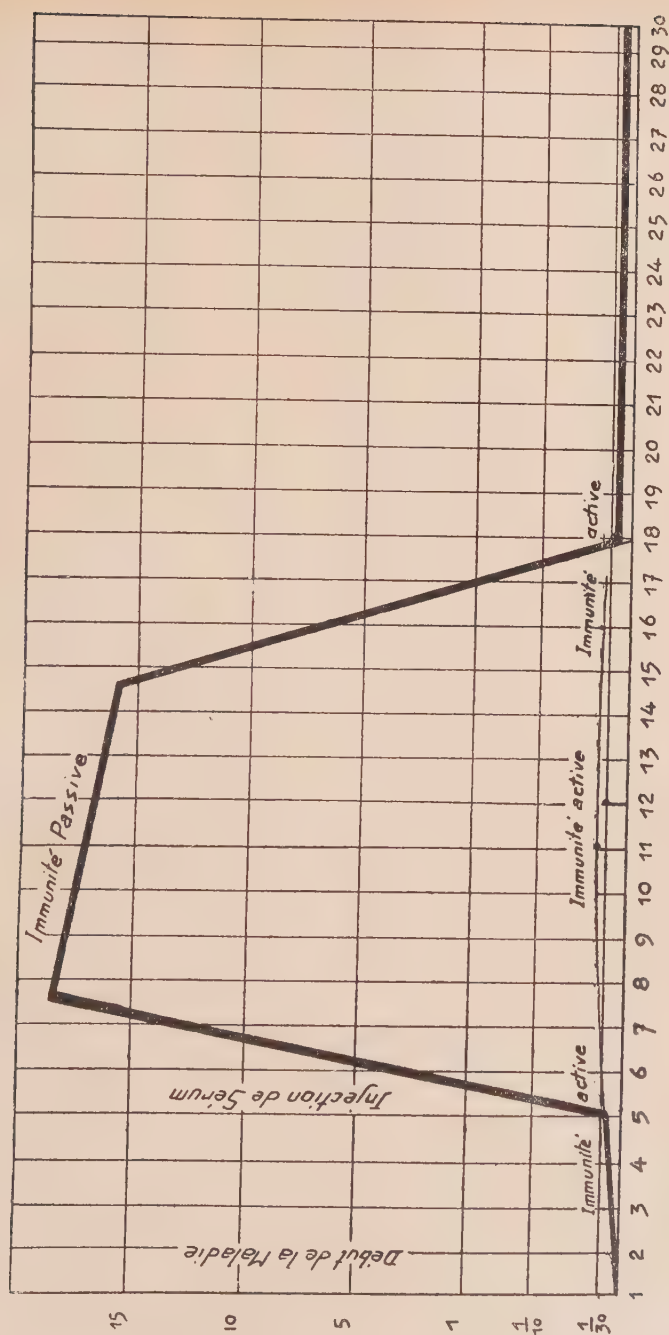
c) INTRICATION DES COURBES D'IMMUNITÉ ACTIVE ET PASSIVE

Les courbes d'antitoxine que l'on observe au cours de la diphtérie et des paralysies diphtériques sont la résultante des deux immunités. Grossièrement, on peut dire que le clocher est uniquement fonction de l'immunité passive et soumis à toutes les influences qui régissent cette immunité.

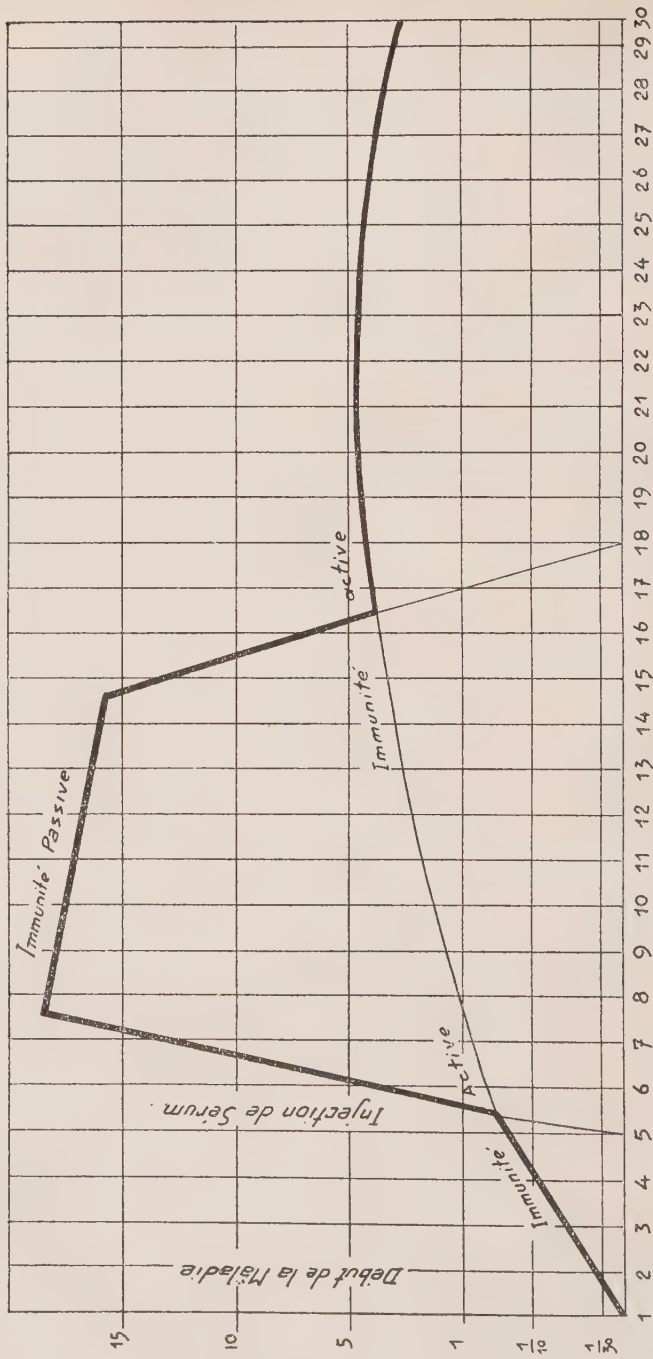
L'immunité active est représentée par le taux des antitoxines avant l'injection de sérum et aussi par le taux des antitoxines après la disparition des antitoxines passives. Ce n'est pas trop s'avancer, pensons-nous, d'admettre qu'après la troisième semaine les antitoxines sont presque uniquement représentées par les antitoxines homologues (1).

Les trois schémas suivants donneront une idée de la conception que nous avons des courbes d'antitoxine au cours de l'intoxication diphtérique. La première représente une courbe où joue presque uniquement l'immunité passive. La seconde représente une courbe où

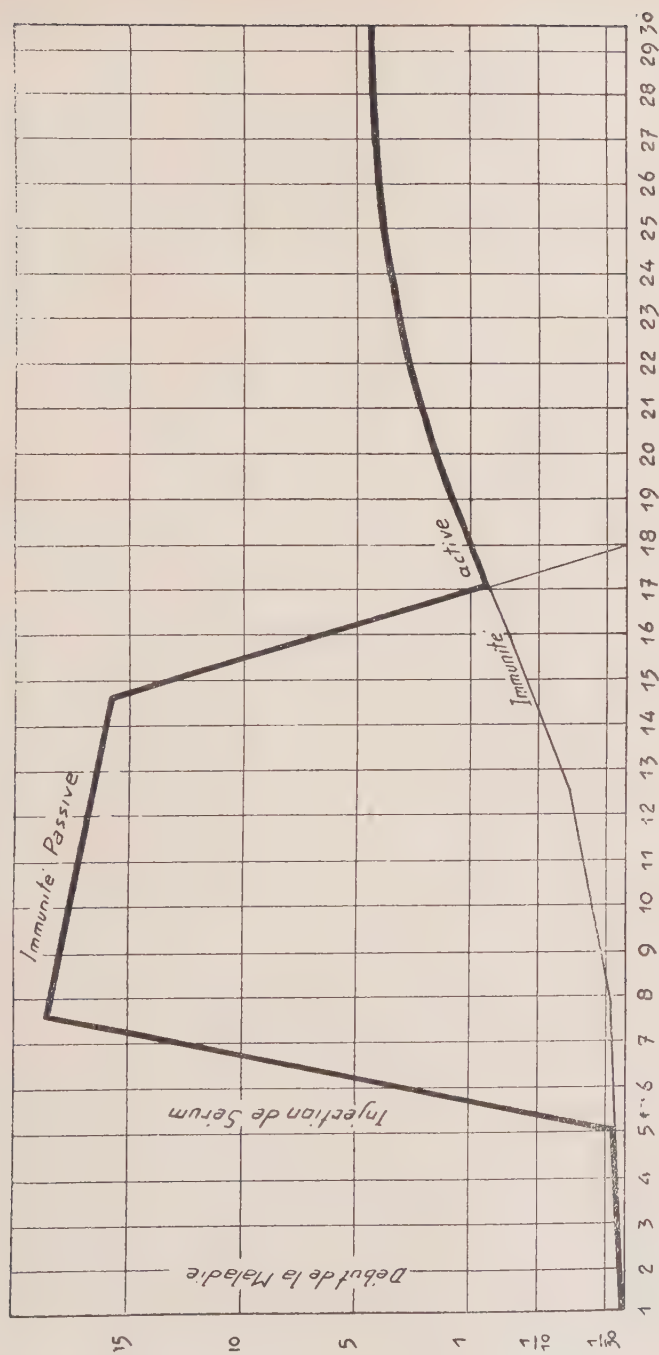
(1) La protection due au sérum ne dépasse d'ailleurs classiquement pas 3 semaines. Ce que nous avons vu chez l'animal, ce que nous avons observé chez les malades ayant reçu du sérum en dehors de tout contact avec le bacille diphtérique nous confirme dans notre impression première. L'antitoxine trouvée dans le sérum des diphtériques après la 3^e semaine est presque uniquement de l'antitoxine active.



COURBE N° 9. — Courbe d'antitoxine chez un sujet ne faisant pas ou peu d'immunité active.



COURBE N° 10. — Courbe d'antitoxine chez un sujet faisant une immunité active précoce et durable.



COURBE N° 11. — Courbe d'antitoxine chez un sujet faisant de l'immunité active, mais l'apparition tardive de celle-ci nuit à son efficacité.

l'apparition d'immunité active a précédé l'injection de sérum et par suite a enrayé déjà en partie les résorptions toxiques. La dernière, enfin, représente une courbe où il se fait bien une immunité active, mais son départ un peu tardif nuit à son efficacité.

Notons une des difficultés d'interprétation des courbes d'antitoxine active et passive : si l'approximation de l'ordre de deux à trois unités est suffisante pour le clocher de l'immunité passive, cette approximation ne l'est plus pour l'immunité active, car c'est bien souvent entre 0 et 1 que se passent les variations. Même en employant la dose 1 + (et non L +) correspondant au $1/30^e$ d'unité, on ne peut obtenir que deux ou trois échelons.

Pratiquement, nous nous sommes contentés des échelons suivants : moins de $1/30$, entre $1/30$ et $1/10$, entre $1/10$ et 1. C'est sans doute à la méthode de Cl. JENSEN qu'il faudrait avoir recours pour obtenir plus de nuances dans cette gamme.

Nous allons, dans le chapitre suivant, essayer de voir les conclusions qu'il est possible de tirer pour l'étude des paralysies des phénomènes d'immunité active et passive. Dès maintenant, nous considérons que le clocher des antitoxines passives est une immunité de secours importante pour enrayer l'extension des fausses membranes et la continuation des résorptions toxiques ; mais elle ne peut rien sur la toxine déjà résorbée. C'est une immunité préventive et non curative. ROUX avait déjà limité ainsi son action. Au contraire, nous pensons que l'immunité active a un rôle beaucoup plus vaste ; même inférieure à l'unité antitoxique, elle peut limiter les résorptions toxiques (sans peut-être pour cela suffire à enrayer l'extension locale des fausses membranes). Enfin c'est une immunité due à des antitoxines qui font partie de l'organisme, qui ne sont pas des albumines étrangères, et ont peut-être même une certaine affinité tissulaire. Ce sont autant de points que nous aurons à étudier à propos de la thérapeutique des paralysies.

En résumé, sur une courbe d'antitoxine chez un diphtérique, il faut considérer :

- 1° *le taux des antitoxines avant tout sérum, immunité active pure ;*
- 2° *le clocher des antitoxines passives ;*
- 3° **le taux résiduel des antitoxines après la troisième semaine.**

Si l'on considère les chiffres que nous avons obtenus, il semble bien que le taux des antitoxines après le vingtième jour n'ait plus rien à voir ni avec la dose de sérum ni avec le rythme des injections.

La variabilité des chiffres relatés dans le tableau suivant montre qu'après une certaine époque seuls les facteurs personnels interviennent dans le degré d'immunité et qu'il ne s'agit vraisemblablement plus que d'antitoxines autochtones, indépendantes de l'injection de sérum.

N°	Nombre d'injections	Doses	Première injection le	Taux des antitoxines après le 21 ^e jour
1	5	40.000	2 ^e jour	+ 1/30 — de 1/10
2	1	40.000	6 ^e »	+ 1/10 — de 1
3	4	100.000	4 ^e »	—
4	3	48.000	4 ^e »	—
5	2	35.000	3 ^e »	—
6	4	70.000	4 ^e »	—
7	1	30.000	5 ^e »	—
8	3	20.000	5 ^e »	—
9	3	35.000	2 ^e »	—
10	1	30.000	5 ^e »	—
11	3	60.000	2 ^e »	—
12	2	40.000	2 ^e »	—
13	4	78.000	2 ^e »	—
14	1	30.000	5 ^e »	—
15	4	65.000	3 ^e »	—
16	2	30.000	3 ^e »	—
17	2	20.000	3 ^e »	—
18	5	105.000	2 ^e »	+ de 1 — de 5
19	1	40.000	3 ^e »	—
20	1	50.000	5 ^e »	—
21	3	44.000	2 ^e »	+ de 3 — de 4
22	1	30.000	2 ^e »	+ de 1 — de 5
23	2	30.000	2 ^e »	+ de 1 — de 4
24	1	10.000	2 ^e »	+ de 3 — de 4
25	1	80.000	5 ^e »	+ de 1 — de 5
26	1	40.000	3 ^e »	+ de 1 — de 5
27	2	50.000	2 ^e »	+ de 1 — de 5
28	1	30.000	3 ^e »	+ de 1 — de 2
29	4	70.000	3 ^e »	10
30	2	80.000	2 ^e »	12
31	2	50.000	3 ^e »	+ de 10 — de 20

NOTA. — Les numéros d'ordre donnés dans ce tableau ne ren-
voient pas aux observations correspondantes.



CHAPITRE III

ANTITOXINE ET PARALYSIES

Comme nous venons de le voir, l'étude de la courbe d'antitoxine peut fournir trois ordres de renseignements :

le taux de l'immunité active avant l'injection de sérum ;

l'amplitude de l'immunisation passive ou maximum des unités antitoxiques après l'injection de sérum ;

le taux de l'immunité résiduelle (vraisemblablement active) ou taux des unités antitoxiques après la troisième semaine.

1° EST-IL POSSIBLE DE PRÉVOIR L'APPARITION DES PARALYSIES EN FONCTION DU TAUX SPONTANÉ DES ANTITOXINES DANS LE SÉRUM ?

Cette recherche est difficile à mener à bonne fin, un grand nombre de malades ayant déjà reçu une injection de sérum avant leur entrée à l'hôpital. Cependant, dans nos observations personnelles nous trouvons :

1° ANGINES N'AYANT PAS FAIT DE PARALYSIES					
Nom	Age	N°	Type d'angine	Antitoxine avant sérum	Observations
LEC.	22		Grave	— de 1/30	Malade sorti sur demande trop précocement pour affirmer qu'il n'y a pas eu paralysie.
ARG.	40		Grave	1/10 d'U	Compiquée de scarlatine.
BAL.	24		Bénigne	1/10 d'U	
EST.	28		Maligne	+ de 1/10 — de 1	
RAD.	17		Grave	+ de 1/10 — de 1	
LAM.	7		Grave	+ de 1/30	

2° ANGINES AYANT FAIT DES PARALYSIES					
Nom	Age	N°	Type d'angine	Antitoxine avant sérum	Observations
MOR.	12	72	Grave	+ de 1/10	Paralysie précoce bénigne.
TAI.	15	294	Grave	1/30	Paralysie tardive.
CL.	26	164	Grave	— de 1/30	Paralysie précoce bénigne puis tardive locale.
BEL.	45	316	Grave	— de 1/30	Paralysie tardive extensive.
SIM.	43	216	Maligne	— de 1/30	Paralysie tardive extensive.
FAU.	38	235	Maligne	+ de 1/10 — de 1	Paralysie tardive extensive.
FRE.		136	Maligne	+ de 1/10 — de 1	Paralysie précoce grave, mort 30 ^e jour sans nouvelle paralysie.

Il faudrait ajouter à ces cas de nombreuses observations pour pouvoir en tirer des conclusions. Cependant nous croyons pouvoir émettre les hypothèses suivantes :

1° *Toutes les fois que la diphtérie n'est pas traitée trop tardivement (4^e jour au plus tard) et que le dosage d'unités antitoxiques fait aussitôt avant le sérum indique un taux supérieur au trentième d'unité, on est en droit d'espérer l'absence de complications paralytiques tardives extensives.* Les paralysies, si elles apparaissent, resteront limitées. Le cas n° 235, qui semble s'inscrire en faux contre cette affirmation, concerne une forme spécialement maligne traitée au quatrième jour. Le cas n° 136 semble également assez troublant du fait d'une issue fatale malgré un taux d'antitoxine assez élevé avant le début de la sérothérapie. Il faut remarquer dans ce cas que la mort est survenue du fait de l'évolution prolongée d'un syndrome secondaire apparu précocement, et malgré la mort tardive de la malade, trente-cinquième jour, aucune paralysie nouvelle n'était apparue, la paralysie vélopalatine initiale s'étant même atténuée pendant un temps.

2° *Toutes les fois que l'on observe un taux inférieur au 1/30^e d'Unité avant toute sérothérapie au cours d'une angine diphtérique sérieuse, il faut craindre l'apparition de paralysies tardives extensives.* Mais il est bien évident que cette recherche n'a de valeur que dans les quarante-huit ou soixante-douze premières heures de la maladie ; après le quatrième jour il y a presque toujours en pratique un taux d'immunité active appréciable, mais l'apparition des antitoxines homologues a été trop tardive pour être utile. C'est ainsi que dans les diphtéries non traitées, compliquées de paralysies, il y a toujours, au moment de leur apparition, un taux protecteur largement suffisant qui a même pu servir à GENGOU et COHEN pour faire le diagnostic rétrospectif de diphtérie en présence d'une paralysie.

Le travail de RAMON, DEBRE et BERNARD mentionne bien quelques paralysies, mais il n'indique pas le taux initial des antitoxines.

Mme ZAGDOUN-VALENTIN n'a trouvé que quatre cas où le taux des antitoxines était égal ou supérieur au $1/30^e$ d'unité. Dans deux cas seulement où il dépassait $1/30^e$ d'unité, le taux des antitoxines n'excédait pas $1/20^e$. Nous ne connaissons pas malheureusement l'évolution ultérieure de ces deux cas.

Bien qu'il ne s'agisse pas de paralysies dans les cas rapportés par M. le professeur DEBRE à la « Médicale des Hôpitaux » le 17 avril 1931, ces cas nous ont paru confirmer en partie nos conclusions.

L'auteur oppose deux observations. L'une d'une enfant dont le sérum ne contenait aucune trace d'antitoxine à son entrée à l'hôpital pour diphtérie. Elle mourut malgré 800 cc de sérum antidiphtérique ; le sérum de l'enfant renfermait 30 unités par cc au moment de la mort.

L'autre concerne un enfant dont le sérum renfermait déjà un vingtième d'unité antitoxique à son entrée à l'hôpital ; la diphtérie tourna court et guérit sans complication.

2° EST-CE LE TAUX MAXIMUM DES ANTITOXINES QUI INTERVIENT DANS LE DÉTERMINISME DES PARALYSIES ?

Le seul fait d'avoir vu mourir des diphtériques avec des taux considérables d'antitoxine dans le sérum suffirait, à lui seul, à montrer que le maximum antitoxique du sérum doit rester au second plan.

Nous rappelions plus haut l'observation de DEBRE où 30 unités par cc furent trouvées au moment de la mort. Mme ZAGDOUN donne les courbes de deux paralysies précoces graves : l'une meurt avec 45 unités antitoxiques par cc, l'autre avec 15 unités.

Personnellement, nous avons trouvé entre 2 et 5 unités, taux largement protecteur, dans le sérum d'une adulte morte de syncope au cinquième jour. Dans un autre cas, une enfant morte de syncope le sixième jour, nous avons trouvé 15 unités dans le sérum au moment de la mort. Dans un dernier cas, nous avons trouvé entre 1 et 5 unités au moment de la mort d'un enfant de seize ans décédé de syncope au cinquième jour de son hospitalisation.

Mme ZAGDOUN affirme, avec de prudentes restrictions, qu'à doses égales, le taux des antitoxines sera plus faible chez les sujets de poids élevé et qu'inversement le maximum des unités antitoxiques est plus élevé lorsque, à poids égal du sujet, les doses sont plus fortes.

Quelques-unes de nos observations sont venues confirmer cette opinion, mais un trop grand nombre de cas s'en écarte pour qu'on puisse en faire une règle. Nous avons l'impression très nette que le taux maximum des antitoxines dans les jours qui suivent l'injection de sérum n'est que de très loin sous la dépendance du rythme des injections. Si nous étudions le taux maximum des antitoxines chez les sujets que nous avons suivis depuis le début de leur angine, compliquée secondairement de paralysies, nous trouvons :

Nom	Age	N°	Type d'angine	Dose de sérum	Maximum U.A.	Paralysies
MOR.	12	72	Grave	50.000	+ 15	Précoce, bénigne.
NOE.	14	285	Maligne	80.000	+ 12	Localisée, tardive.
LAR.	16	318	Maligne	70.000	10	Tardive, extensive
TAI.	15	294	Grave	50.000	+ 5 — 10	Localisée, tardive.
VEB.	18	73	Grave	30.000	+ 5 — 10	Précoce, bénigne.
GON.	19	220	Grave	48.000	+ 5 — 10	Tardive, extensive
COL.	6	70	Grave	15.000	+ 1 — 5	Précoce, bénigne.
CLO.	26	164	Grave	35.000	+ 1 — 5	Précoce, puis tar- dive localisée.
FAN.	38	235	Maligne	70.000	+ 1 — 5	Tardive, extensive
SIM.	43	218	Maligne	40.000	+ 1 — 5	Tardive, extensive

Soit : 4 PARALYSIES EXTENSIVES ; deux sont restées au-dessous de 5 unités, une s'est élevée entre 5 et 10 unités, une est montée jusqu'à 10 unités, mais l'extension fut limitée à une légère atteinte de l'œil ;

3 LOCALISÉES TARDIVES ; l'une n'atteint pas 5 unités, une autre monte entre 5 et 10 unités, la dernière atteint 12 unités ;

3 PARALYSIES PRÉCOCES BÉNIGNES donnent les chiffres de plus de 15 unités entre 5 et 10 unités, entre 1 et 5 unités.

Pour pouvoir essayer d'interpréter ces chiffres, il faudrait savoir s'ils sont très différents de ceux que l'on observe au cours de la diphtérie non compliquée de paralysie ou même au cours des injections de sérum faites à des sujets non diphtériques. Le tableau ci-contre indique les maximum observés en dehors de toute paralysie.

Si l'on compare tous ces chiffres à ceux obtenus au cours des paralysies on peut se rendre compte que le taux maximum des antitoxines présente les mêmes variations imprévisibles dans les deux cas.

Il y a cependant certains faits à retenir de ces dosages :

1°) Des deux cas NOE (N° 285) et LAR (N° 318) ont présenté une angine maligne qui aurait pu faire craindre les paralysies les plus graves et les plus extensives. Or, elles n'ont présenté qu'une paralysie tardive du voile (associée dans le cas 318 à une très légère paralysie de l'accommodation). Les deux malades ont présenté leur maximum d'antitoxines (12 et 10 UA) *très tardivement*, environ deux mois après la fin des injections de sérum. L'une, NOE (N° 285), se maintenait encore à plus de 10 unités 4 mois après son angine. LAR (N° 318), 4 mois après le début, était encore à 2 unités.

2°) Dans 3 cas le taux maximum des antitoxines est resté en-dessous de l'unité malgré une injection assez importante de sérum (20.000 U). Il est à remarquer que ces trois cas concernent des angines non diphtériques.

En conclusion, *il n'est guère possible d'attacher une valeur pronostique quelconque au cours des paralysies au maximum des unités antitoxiques*. Lorsque ce maximum est très tardif, indiquant un processus d'immunisation active, il est peut-être alors permis de considérer les paralysies en cours comme ne devant avoir qu'une extension limitée et une évolution bénigne. Quant à la valeur du maximum

Nom	Age	Type d'angine	Dose de sérum	Maximum d'U.A.
VAL.	3	Bénigne	190.000	35
WIL.	3	»	150.000	35
MON.	13 mois	»	63.000	30
BAL.	24	»		+ de 20 — de 30
COL.	6	»	45.000	25
GEN.	5	»	220.000	25
RAD.	17	Grave	40.000	+ de 10 — de 20
LAM.		»	40.000	15
POL.	4	»	80.000	+ de 10 — de 20
PUG.	5	Bénigne	90.000	15
COL.	12	»	340.000	15
CHA.	6	»	30.000	+ de 5 — de 10
GOL.	8	Grave	10.000	+ de 5 — de 10
BRE.	7	»	50.000	+ de 5 — de 10
DAV.	27	Bénigne	45.000	+ de 5 — de 10
TANG.	13	»	10.000	+ de 4 — de 8
GUY.	5	»	170.000	5
GEL.	65	Grave	80.000	+ de 5
HEL.	9	»	58.000	4
TON.	5	»	30.000	4
GUE.	4	»	21.000	3
FRE.	3	»	51.000	3
FOU.	12	»	15.000	1 1/2
THE.	11	»	30.000	+ de 2 — de 5
ARG.	40	»	35.000	+ de 1 — de 5
CHA.	24	»	20.000	+ de 1 — de 5
EST.	28	Maligne	40.000	+ de 1 — de 5
LEC.	22	Grave	40.000	+ de 1 — de 5
TON.	6	Bénigne	15.000	+ de 1 — de 5
LER.	7	Porteur de germes	5.000	+ de 1 — de 5
DAU.	6	»		+ de 1 — de 5
MEN.		Dipht. oculaire	60.000	+ de 5 — de 10
DUP.	26	Angine non diphtérique	40.000	+ de 5 — de 10
FON.	32	»	20.000	+ de 1/10 — de 1
GRA.	27	»	20.000	+ de 1/10 — de 1
TUF.	33	»	10.000	+ de 1/10 — de 1

antitoxique dans les jours qui suivent l'injection de sérum, elle est essentiellement fonction de facteurs personnels qui nous échappent ; sans doute, comme nous l'avons vu, de facteurs de plus ou moins grande tolérance de l'organisme aux protéines étrangères.

Les cas suivants :

SAM, qui dépasse 15 U ;

MOR, qui dépasse 15 U ;

RAD, qui dépasse 15 U ;

BAL, qui dépasse 20 U,
n'ont pas fait d'accidents sérieux alors que les cas :
TUF, qui n'atteint pas 1 U ;
BEL, qui atteint juste 1 U,
on fait des accidents sérieux assez importants.

Tous les chiffres que nous donnons semblent en général assez inférieurs à ceux publiés par RAMON, DEBRE, BERNARD d'une part, Mme ZAGDOUN d'autre part. Or, il n'est peut-être pas sans intérêt de faire remarquer que nos chiffres concernent surtout des adultes alors que ceux des autres auteurs, concernent surtout des enfants. Par ailleurs, les statistiques montrent que ce sont les adultes qui font plus volontiers que les enfants et des accidents sérieux et des paralysies ; il n'y a peut-être pas là autre chose qu'une simple coïncidence. Notre expérience est d'ailleurs un peu faussée sur ce point étant donné que nous avons donné la préférence, toutes les fois que des accidents étaient à craindre, au sérum purifié par électroosmose qui met pratiquement à l'abri des accidents sérieux graves.

3° EXISTE-T-IL UN RAPPORT ENTRE LA DISPARITION OU LA DIMINUTION PRÉMATURÉE DE L'ANTITOXINE ET L'APPARITION DES PARALYSIES ?

— Au cours des paralysies tardives extensives qui surviennent après le 3^e septénaire nous avons recherché si la courbe des antitoxines pouvait avoir une signification.

C'est l'étude du taux des antitoxines après le 21^e jour alors que le clocher d'immunité passive est terminé, qui nous a donné le plus de renseignements. Nous trouvons en effet dans les cas de paralysies tardives extensives les chiffres suivants :

Nom	Age	N°	Type d'angine	Taux des antitoxines après le 21 ^e jour
BEL.	45	316	Grave	+ de 1 — de 2
SIM.	43	218	Maligne	+ de 1/10 — de 1
BON.	26	319	Maligne	»
GOM.	19	220	Grave	»
FAU.	38	235	Maligne	»
Le P.	37	234	Grave	»
POU.	21	321	Grave	»
MON.	9	231	Grave	»
BAU	7	237	Grave	»
RAM.	5	324	Bénigne	»

Dans tous les cas de paralysies tardives extensives (sauf le cas BEL. n° 316) le taux des antitoxines était tombé au-dessous de 1.

Dans les formes tardives localisées il n'en est plus de même.

Nom	Age	N°	Type d'angine	Taux des antitoxines après le 21 ^e jour
NOE.	14	285	Maligne	12 U
LAR.	16	318	Maligne	10 U
DET.	4	229	Maligne	+ de 1 — de 5
SAV.	15	162	Grave	+ de 1/10 moins de 1
CLO.	26	164	Grave	+ de 1/10 moins de 1
TAI.	15	294	Grave	+ de 1 moins de 5

Dans 4 cas sur 6, le taux des antitoxines était nettement supérieur à l'unité. Dans les deux cas où l'immunité était tombée au-dessous de l'unité après la troisième semaine, il s'agissait de formes dans lesquelles l'angine, à peine grave, n'avait peut-être entraîné qu'une résorption modérée de toxine.

La comparaison de ces chiffres avec ceux trouvés aux mêmes dates dans les angines non compliquées de paralysies tardives est assez éloquente, comme le montre le tableau ci-dessous :

Nom	Age	N°	Type d'angine	Taux des antitoxines après le 21 ^e jour
DAU.	12		Porteur de germes	+ de 1/10 — de 1
GOL.	28		Grave	1
RAD.	11		Grave	+ de 1 — de 3
ARG.	27		Bénigne	+ de 1/10 — de 1
BAL.	7		Grave	+ de 10 — de 20
GEL.	29		Grave	+ de 1 — de 5
TANG.	13		Bénigne	+ de 3 — de 4
GIL.	65		Bénigne	+ de 1 — de 5
BRE.	24		Grave	+ de 1 — de 5
SAV.	40		Bénigne	+ de 3 — de 5
THE.	17		Bénigne	+ de 1 — de 5
EST.	8		Maligne	+ de 1/30 — de 1
MOR.	6		Grave	+ de 1 — de 4

soit 10 cas nettement supérieurs à l'Unité après la 3^e semaine.

Sur les 3 cas qui sont inférieurs à l'unité après la 3^e semaine nous notons :

DAU... simple porteur de germes.

ARG... angine diphtérique compliquée au 5^e jour d'un phlegmon de l'amygdale à pneumocoques. Cette surinfection étant susceptible d'avoir provoqué une baisse de l'immunité.

EST... dont la baisse du taux des antitoxines coïncide avec l'apparition d'une scarlatine. Le taux des antitoxines remonte spontanément ensuite.

De la lecture des chiffres qui précèdent il semblerait que toutes les fois qu'à la suite d'une diphtérie le chiffre des antitoxines tombe après le 20^e jour au-dessous de l'Unité, il faille craindre l'apparition d'accidents paralytiques extensifs, à moins que la diphtérie ait été spécialement bénigne. On peut en effet objecter que la gravité de l'angine initiale est beaucoup plus importante que le taux de l'antitoxine. Il est évident que dans les 10 cas où nous avons observé une paralysie extensive, il ne s'agissait que d'angines malignes ou nettement graves. Dans les 13 cas non compliqués de paralysies pour lesquels nous possédons le titre antitoxique après le 21^e jour, nous ne relevons que 5 types d'angines où la survenue d'une paralysie ne nous aurait pas étonné.

Mais n'est-ce pas un même facteur qui fait que tel sujet fait une angine grave et que le taux de ses antitoxines retombe vite au-dessous de l'Unité? Une même cause conditionne peut-être pour un même organisme la gravité de l'angine et le comportement vis-à-vis de l'antitoxine (exception faite bien entendu du clocher passif).

Deux sujets sont contaminés par un même germe, de même pouvoir pathogène essentiel, l'un fera une angine bénigne ou à peine grave et aura encore un taux d'antitoxine supérieur à l'Unité 3 semaines après sa diphtérie; l'autre présentera une angine maligne, compliquée de paralysies et aura un taux d'antitoxine inférieur à l'unité le 20^e jour. Autre objection possible: c'est que l'angine ayant été plus grave, plus toxigène, une quantité plus grande d'antitoxine a été employée. Ce raisonnement ne tient pas devant les faits, surtout quand on considère les quantités énormes de toxine qui peuvent être neutralisées par une seule unité antitoxique.

Un seul fait est à retenir. Dans la majorité des cas observés par nous, le dosage d'antitoxine par la méthode d'ÉHRLICH montre après la troisième semaine une chute de l'immunité au-dessous de l'Unité dans les formes qui doivent donner des paralysies tardives extensives. Nous précisons, extensives, car les formes localisées, bénignes tardives, peuvent s'accompagner d'un taux élevé d'antitoxine.

Autrement dit, toutes les fois que l'angine a été spécialement grave et que le dosage des Unités antitoxiques montre une chute précoce (21^e jour) au-dessous de l'Unité, la paralysie extensive, sans être fatale, est toujours à craindre. Si le dosage montre au contraire la persistance après le 21^e jour d'un taux important d'antitoxine, il peut y avoir paralysie mais il y a toute chance pour qu'elle reste limitée.

COMPARAISON AVEC LES RESULTATS D'AUTRES AUTEURS

Nous ne pouvons nous reporter qu'à l'article de MM. RAMON, DEBRÉ et BERNARD dans les « Annales de Médecine » et à la Thèse de Mme ZAGDOUN VALENTIN.

Notons seulement les résultats suivants :

Dans l'article de RAMON, DEBRÉ et BERNARD :

Cas N° 10. — Paralysies généralisées, 3 unités la 3^e semaine.

Cas N° 11. — Paralysie du voile et des membres inférieurs. Le 8^e jour 6 unités, le 80^e jour 1/10 d'unité.

Cas N° 71. — Paralysie du voile et de l'accommodation. Le 3^e jour 15 unités, le 44^e jour 1/5 d'unité.

Notons encore les cas 9 et 22 qui concernent des angines graves non suivies de paralysies. Cette absence de complication paralytique est peut-être due à une immunité active comme le montrent les courbes qui attestent l'existence de 6 unités au 60^e jour dans un cas et de 12 unités au 37^e jour dans l'autre.

Dans la thèse de Mme ZAGDOUN VALENTIN nous trouvons les résultats suivants :

Courbe N° 7. — Paralyse du voile le 30^e jour, la courbe descend au-dessous de l'unité à partir du 12^e jour.

Courbe N° 9. — Paralyse du voile au 30^e jour, suivie de paralysie de l'accommodation et abolition des reflexes rotuliens. 1 unité au 24^e jour.

Courbe N° 12. — Paralyse précoce du voile suivie de paralysie de l'accommodation le 35^e jour. Le 17^e jour la courbe descend au-dessous de l'unité.

Courbe N° 13. — Paralyse du voile le 6^e jour, suivie de paralysie isolée de l'accommodation le 27^e jour. Le taux des antitoxines se maintient à 3 unités le 50^e jour.

INTERPRETATION DES TAUX D'ANTITOXINE AU COURS DES PARALYSIES DIPHTHERIQUES

De ce que nous avons vu dans les chapitres précédents, il semble bien y avoir quelques rapports entre le dosage des antitoxines et l'apparition et l'extension des paralysies. Mais seuls, les taux d'antitoxine observés avant la mise en œuvre de la sérothérapie et ceux observés longtemps après la décharge passive semblent avoir une signification.

Un taux d'antitoxine dépassant le dixième d'unité observé le 2^e ou 3^e jour de la maladie avant toute injection de sérum est l'indice d'une bonne immunisation active qui aura pu précocement mettre une barrière entre la résorption de la toxine et sa fixation sur le système nerveux.

La persistance après la 3^e semaine d'un taux important d'antitoxine témoigne également de l'importance des phénomènes spontanés de défense. Cela ne veut pas dire qu'au 30^e jour on puisse espérer qu'un sérum riche de plusieurs unités antitoxiques soit capable de neutraliser la toxine déjà fixée. La toxine qui a atteint le tissu nerveux y est fixée et bien fixée.

Cela veut simplement dire que l'on est en droit de porter un pronostic meilleur, quant à l'apparition ou à l'évolution des paralysies, toutes les fois que les phénomènes d'immunité active semblent importants. On peut alors espérer que la majeure partie de la toxine résorbée aura été neutralisée avant d'être fixée.

On peut objecter à cette façon de voir que même lorsque une diphtérie non traitée est suivie de paralysie, le taux des antitoxines dans le sérum est toujours important au moment des paralysies.

Nous sortons là des conditions habituelles de la clinique ; les diphtéries que nous voyons étant habituellement traitées au plus tard le 4^e ou 5^e jour, seule la toxine résorbée pendant les premiers jours

peut servir à la fois et d'agent causal des accidents nerveux et d'antigène. Au contraire, lorsque la diphtérie n'est pas traitée, la résorption de l'antigène étant plus prolongée, le taux des antitoxines actives à une date tardive peut être plus élevé.

Ce qui est important *c'est la rapidité plus ou moins grande avec laquelle l'organisme élève la barrière de son antitoxine spontanée devant l'intoxication diphtérique*. S'il était permis (mais qui y songerait ?) d'attendre en présence d'une diphtérie 24 ou 36 heures (1) avant de pratiquer la sérothérapie, on pourrait peut-être, sur la progression des antitoxines dans le sérum, séparer les angines qui guériraient sans traitement et sans paralysie de celles chez qui l'abstention thérapeutique serait fatale ou qui même traitées ne guériraient qu'au prix de paralysies.

N'oublions pas, en effet, qu'avant 1894 un nombre appréciable d'angines guérissaient et guérissaient pour la plupart sans paralysie.

(1) Nous sommes d'autant plus dans le domaine des hypothèses qu'il faudrait encore le temps nécessaire à la pratique des dosages.

TROISIEME PARTIE

Physiopathologie et mécanisme
des Paralysies diphtériques

Nous quittons ici le terrain stable de l'observation clinique et la rigueur des dosages d'antitoxines pour un domaine où il faut à chaque instant faire le point entre ce qui est acquis et ce qui est hypothèse.

A la lumière des travaux remarquables de MM. Guillain, Guy-Laroche et Grigaut, à la lumière des observations de Pierre Marie, et René Mathieu, et des faits nouveaux apportés par MM. Ramon, Debre et Uhry, nous essaierons d'exposer le problème de la nature et de la fixation de la toxine diphtérique.

Nous tenterons ensuite de donner une explication du mécanisme des paralysies diphtériques.

Trois points sont à envisager :

1° Le mécanisme des paralysies précoces qui nous semblent relever d'une véritable névrite ascendante.

2° Le mécanisme des paralysies tardives où la propagation par voie nerveuse ne peut tout expliquer, et doit faire place à d'autres hypothèses.

3° Le mécanisme du syndrome malin. Approfondir ce point dépasse les limites que nous nous sommes volontairement fixées. Il semble cependant, à la lueur de travaux récents, ceux de Reilly en particulier, que la fixation de la toxine sur le système neuro-végétatif soit peut-être le fait essentiel de l'intoxication diphtérique.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE COMPARATIVE DES PARALYSIES EXPERIMENTALES ET DES PARALYSIES HUMAINES

La discordance entre les faits expérimentaux et les faits cliniques a toujours frappé les observateurs.

Après ROUX et YERSIN (1888) qui, les premiers en date, étudièrent les paralysies expérimentales, BABONNEIX, en 1904, présente un travail d'ensemble sur cette question.

Il semble bien que ses expérimentations aient réussi à provoquer toute la gamme des paralysies diphtériques, depuis la paralysie localisée jusqu'à la paralysie extensive.

Cependant, ces travaux ont provoqué quelques critiques, en particulier celles de RIST, qui objecte la précocité des paralysies expérimentales comparées aux caractères de la paralysie humaine.

Depuis BABONNEIX de nombreux expérimentateurs ont réussi à déterminer des paralysies tardives chez l'animal en employant une toxine très diluée, ou bien insuffisamment neutralisée. Mais ce sont RAMON, DEBRE et UHRY qui ont le mieux étudié la paralysie expérimentale en injectant aux animaux une toxine insuffisamment neutralisée par le formol.

Cette technique leur permettait en multipliant le nombre des molécules toxiques, mais peu toxiques, d'obtenir à tout coup une paralysie, dont l'apparition tardive, lentement évolutive, reproduisait en tous points les caractéristiques de la polynévrite humaine.

Ce n'est que vers le 15^e jour au plus tôt chez les uns, le 20^e ou le 25^e jour chez les autres que se manifestent les premiers symptômes des paralysies au niveau du membre où l'on a pratiqué l'injection.

La paralysie tardive était ainsi réalisée. UHRY dans sa thèse développe tout au long les caractères de ces paralysies tardives localisées ou extensives, curables ou mortelles.

Nous-même avons eu l'occasion extrêmement fréquente d'observer des paralysies tardives extensives chez le cobaye, en nous servant de la dose L + légèrement diminuée ou additionnée d'une fraction antitoxique. Le cobaye au lieu de mourir précocement survit, et présente tardivement une paralysie qui se généralise. Bien que nous fassions

toujours l'injection sous la peau du ventre, suivant la technique d'Ehrlich, c'est toujours par le train postérieur que débute la paralysie.

Est-il possible de conclure que l'expérimentation a reproduit tous les types des paralysies humaines ? Nous ne le pensons pas, contrairement à l'opinion émise dans la thèse de UHRY. Comment se présente la paralysie humaine ? Chez l'homme nous trouvons : *soit une paralysie précoce*, localisée et isolée (les paralysies précoces ne sont jamais extensives, comme nous l'avons exposé précédemment).

soit une paralysie tardive localisée ou extensive.,

soit une association des deux formes.

Il y a un double mécanisme répondant l'un à la paralysie précoce, l'autre à la paralysie tardive, *mécanisme qui n'a jamais été reproduit expérimentalement, à notre connaissance.*

Expérimentalement, nous n'avons jamais vu que des accidents précoces et mortels, ou des accidents tardifs plus ou moins extensifs, en général mortels.

Nous ne retrouvons pas de faits différents dans les protocoles des autres expérimentateurs.

Les seules observations qui puissent se rapprocher d'une paralysie précoce, réelle, sont celles de ROUX et YERSIN, celles de BABO-NEIX, dans lesquelles après injection sous-cutanée ou intra-veineuse de toxine (ou de bacilles diphtériques) est apparu un syndrome de LANDRY.

Ce syndrome de paralysie ascendante est exceptionnel chez l'homme et toujours tardif ; nous pensons même pouvoir en discuter la spécificité diphtérique dans les expérimentations des auteurs cités.

En effet, il est extrêmement fréquent pour ne pas dire constant d'observer ce syndrome de LANDRY dans les heures qui précèdent la mort d'animaux intoxiqués expérimentalement d'une façon quelconque. La paralysie du train postérieur de l'animal est un signe pré-agonique que nous avons observé constamment chez les lapins et cobayes rendus anuriques par le nitrate d'urane. Cette paralysie du train postérieur s'accompagnait rapidement de paralysie des muscles dorsaux puis des pattes antérieures, en même temps qu'apparaissaient les troubles cardiaques et pulmonaires. Un véritable syndrome de LANDRY d'origine purement autotoxique se trouvait ainsi réalisé.

La paralysie que l'on peut voir, précocement au niveau de la patte injectée chez un cobaye qui fera ultérieurement une paralysie extensive, est due à l'œdème, comme UHRY le fait remarquer. *La paralysie précoce et bénigne n'a pas jusqu'alors son équivalent expérimental* et cependant c'est la paralysie la plus souvent rencontrée.

Ce qui est encore plus intéressant c'est de comparer la clinique humaine et l'expérimentation humaine : nous pouvons employer ce terme, puisque certaines erreurs survenues en Amérique et en Russie ont entraîné l'injection de toxine diphtérique à des enfants. Nous extrayons de la thèse d'UHRY les passages suivants, concernant les faits observés en Amérique en 1919 :

« Sur 120 enfants, 24 demeurèrent indemnes, 96 présentèrent des accidents variables, 10 moururent.

« Sur les 10 cas mortels, 7 relèvent de toxémie aigüe, 3 de paralysies cardio-respiratoires, au 31^e, au 39^e et au 46^e jour.

Immédiatement après l'injection du mélange toxine-antitoxine au

niveau du deltoïde, les sujets ressentirent une brûlure intense durant quelques heures (2 à 8 heures), suivies d'un œdème local avec douleur atroce.

Cet œdème s'étendit durant les jours suivants et rétrocéda vers le 6^e ou le 7^e jour. Sur quelques-uns de ces placards apparurent au bout de 24 à 48 heures quelques petites bulles pemphigoïdes dont le contenu, très irritant sur la peau normale, se montra constamment stérile.

Parfois se produisit une nécrose locale dans la zone œdématiée.

Puis, dès le 9^e, 10^e jour se manifestèrent des signes de défaillance cardiaque ; tachycardie à 130-150 souvent irrégulière accompagnée d'un léger souffle systolique et d'une accentuation du deuxième bruit pulmonaire ; la tension artérielle ne fut pas prise.

Ces signes persistèrent jusqu'à la fin de la 8^e ou 9^e semaine.

L'atteinte du système neuro-musculaire se manifesta du 16^e au 21^e jour et dans un ordre déterminé, toujours le même atteignant successivement divers groupes musculaires.

L'ordre d'apparition fut le suivant :

Muscles ciliaires, du milieu à la fin de la 3^e semaine.

Voile du palais, 3^e à 4^e semaine.

Muscles respiratoires, 3^e à 6^e semaine.

Muscles extrinsèques de l'œil, 5^e semaine.

Muscles cervicaux, 6^e semaine.

Muscles des membres supérieurs, 6^e et 7^e semaine.

Muscles de la langue, 8^e semaine.

Muscles des membres inférieurs, 8^e à 9^e semaine.

De nombreux auteurs affirment que la paralysie atteint le plus communément le voile, ceci est probablement vrai dans la diphtérie, mais dans cette série de cas, ce sont les muscles ciliaires qui furent les premiers atteints et la dilatation pupillaire fut le symptôme le plus net dans tous les cas.

En dehors d'un certain degré d'engourdissement, de picotements et de démangeaisons, il n'y eut aucun trouble sensitif ; le nerf facial fut constamment respecté.

Onze enfants furent traités par la sérothérapie à la dose de 1.000 unités antitoxiques entre le 3^e et le 15^e jour :

5 moururent (2 étaient pratiquement moribonds au moment de l'injection).

6 furent améliorés : administrée le 3^e jour, l'antitoxine n'a pas d'action sur le développement des séquelles, notamment nerveuses, mais certainement elle raccourcit l'évolution de la maladie, car ces enfants entrèrent rapidement en convalescence.

La réaction de SCHICK n'avait été pratiquée que chez quelques enfants et ne put être prise comme critère d'immunisation, cependant sur cinq enfants à réaction positive, tous firent des réactions graves et trois eurent une évolution mortelle. »

Cette expérimentation forcée présente un intérêt considérable, elle précise un certain nombre de points.

1^o *L'injection de toxine produit trois sortes d'accidents.*

LES ACCIDENTS TOXHÉMATIQUES, précoces équivalents vraisemblables des angines hyper-toxiques rapidement mortelles.

LES ACCIDENTS CARDIAQUES susceptibles de survenir vers le 9^e jour,

accidents qu'il faut rapprocher de ceux observés au cours d'un syndrome secondaire avant toute paralysie.

LES ACCIDENTS PARALYTIQUES TARDIFS évoluant comme les paralysies tardives habituelles (avec une note sensitive moins marquée peut-être.)

2° *Même à la suite d'une injection sous-cutanée dans la région deltoïdienne, la paralysie vélo-palatine est constante*, ce qui ôte beaucoup de valeur à l'opinion commune « la paralysie débute là où siègeait le mal ». Cette affirmation reste valable pour les paralysies précoces, nous verrons pourquoi ; elle n'est plus valable pour les paralysies tardives. Paralysies précoces et paralysies tardives paraissent relever de deux pathogénies différentes : les règles applicables à l'une ne le sont pas à l'autre. (1)

3° *La paralysie localisée précoce n'a jamais été observée dans les cas rapportés par ZINSSER.*

Il n'y a donc pas d'identité absolue en matière de paralysie diphtérique entre l'expérimentation et la clinique. L'injection sous-cutanée de toxine pure, diluée ou atténuée peut réaliser des paralysies montrant la nature toxinique indiscutable de celle-ci sans pour cela réaliser absolument tous les types observés en clinique.

Il faudrait pour établir l'identité absolue provoquer l'élaboration (2) de la toxine sur l'animal même ; *la résorption lente d'une toxine naissante imbibant un tissu vivant est différente de l'introduction brutale d'une dose importante unique de toxine, même lorsque celle-ci est atténuée.*

N'est-ce pas là d'ailleurs un des arguments opposés par les défenseurs de la sérothérapie des paralysies aux expériences de RAMON, DEBRE, et UHRY ?

(1) Il faut retenir que la paralysie du voile est la seconde en date au cours de l'injection sous-cutanée de toxine chez l'homme, la paralysie de l'accommodation est la première. Nous avons retrouvé cette précession ciliaire dans 24 observations.

(2) Peut-être l'injection de souche bactérienne à dose sous-mortelle, comme l'ont fait ROUX et YERSIN, ROMER et VIERECK, se rapproche davantage de ce qui se passe en pathologie humaine.

CHAPITRE DEUXIÈME

NATURE ET FIXATION DE LA TOXINE

1° NATURE TOXINIQUE DES PARALYSIES

Le problème de l'origine toxique de la paralysie diphtérique est repris périodiquement. Plus les travaux se multiplient plus il semble inutile d'aller chercher, en dehors de la toxine de ROUX, l'origine des paralysies diphtériques.

LES ENDOTOXINES. — Faut-il faire jouer un rôle à l'endotoxine diphtérique décrite, isolée, et expérimentée par RIST. Personnellement, nous croyons devoir éliminer l'hypothèse de l'existence d'une endotoxine responsable de phénomènes paralytiques. Nous nous sommes attaché à broyer dans un mortier d'agate plus de 10 grammes de corps microbiens (souche ayant servi à la préparation de la toxine pour l'immunisation des chevaux) ces corps microbiens ayant été préalablement lavés à plusieurs reprises dans du sérum physiologique. Le produit de broyage ne montrait plus que de très rares corps microbiens au milieu d'une purée de petits grains gram-positifs. Le produit de broyage fut repris par l'eau distillée pour compléter l'éclatement cellulaire. Au bout de 24 heures, les débris microbiens étaient séparés de la couche aqueuse. L'injection de cette couche aqueuse rendue isotonique ne provoqua jamais le moindre trouble au cobaye, même à des doses considérables. De son côté, M. BOURDIN a recherché, à de nombreuses reprises, la toxicité des auto-lysats microbiens, et ne l'a jamais observée.

L'interprétation de toutes les observations et expérimentations concernant l'existence d'une endotoxine n'est pas sans laisser place à la critique. RIST observe des accidents de plus en plus violents au fur et mesure qu'il injecte des corps microbiens : jusqu'à quel point ne s'agit-il pas de phénomènes anaphylactiques dus aux injections de protéine microbienne ?

CRUVEILHIER étudie également l'endotoxine diphtérique, mais il emploie la voie intra-cérébrale qui expose à trop d'erreurs dues aux traumatismes encéphaliques.

MENARD, dans le service de MARFAN, a poussé très loin l'étude de la toxicité des corps microbiens ; il sépare l'action des lipoides et celle des protéines extraits du bacille de LOEFFLER.

Les extraits lipidiques ne donnent que des accidents locaux.

Les extraits protéiniques ne donnent que des accidents rapidement mortels mais qui ne sont sans doute que des accidents de choc.

L'endotoxine du bacille de KLEBS-LOEFFLER reste encore à démontrer ; son existence est très improbable, il n'est pas besoin de la faire intervenir pour expliquer l'apparition des paralysies diphtériques.

NATURE DE LA TOXINE DIPHTERIQUE CAUSE DES PARALYSIES

Toutes les études expérimentales faites sur les paralysies diphtériques ont été réalisées avec la toxine diphtérique obtenue in vitro, presque toujours à partir de la souche PARK-WILLIAM, n° 8. Qu'on prenne une autre souche, qu'on change le milieu culture, voire même qu'on modifie la nature du verre où se produit la toxine et voilà modifiées toutes les qualités de celle-ci.

Nous sommes actuellement incapables de savoir si la toxine est un produit d'excrétion du bacille diphtérique, ou une modification du milieu de culture sous l'action du bacille. Mais, quelle que soit la différence qui puisse exister entre un échantillon de toxine et un autre, il semble bien qu'il s'agisse plus de degrés différents d'activité toxique ou antigénique que de différences fondamentales. Mais il est difficile d'affirmer qu'il y a identité absolue entre la toxine obtenue in vitro et celle qui se développe sur le pharynx humain. L'action du sérum dans la diphtérie humaine prouve bien qu'il existe plus que de simples analogies entre les deux toxines. Le fait qu'il est possible de neutraliser complètement une toxine obtenue in vitro par du sérum humain et le fait mis en évidence par RAMON, que le sérum humain floccule avec la toxine, sont évidemment très en faveur d'une identité des deux toxines. Il semble bien y avoir, en effet, une identité aussi complète que possible entre l'antitoxine humaine et l'antitoxine équine (quant à leur pouvoir neutralisant).

Même en admettant l'identité absolue de la toxine produite in vitro et in vivo il faut encore prouver l'unicité de la toxine diphtérique. RAMON s'y est attaché dans toute une série de recherches qui ont ébranlé l'édifice un peu spéculatif dressé par EHRLICH avec ses chaînes latérales, ses toxones et ses toxoïdes. RAMON et DEBRE s'appuyant sur l'identité des paralysies obtenues avec la toxine diluée, la toxine incomplètement saturée d'antitoxines (donc, surtout riches théoriquement en toxones) et la toxine incomplètement transformée en anatoxine par le formol ont pu envisager l'unicité de la toxine diphtérique. Leur conception est certainement plus séduisante que celle trop complexe d'EHRLICH, mais elle ne suffit peut-être pas à tout expliquer. En particulier, le fait qu'il est impossible de raisonner mathématiquement, en matière de neutralisation de toxines, s'élève contre l'unicité. *Le phénomène d'EHRLICH garde son caractère mystérieux* : Si l'on prend dans une série de mélange toxine-antitoxine, de toxicité décroissante, celui qui donne la dose laissant survivre le cobaye, ce mélange qui ne devrait pas contenir à priori d'excès d'antitoxine, est cependant susceptible de neutraliser un surplus de toxine, ce phénomène avait conduit Ehrlich à admettre un

déplacement de l'antitoxine fixée sur une partie peu active (toxone) vers la toxine active secondairement ajoutée. Ainsi s'expliquerait qu'un excès de toxine ajoutée à un mélange neutre puisse encore être neutralisé. Leulier, Sédailhan et Mme Clavel ont dû faire intervenir des corps analogues pour expliquer certains faits.

Il ne semble pas qu'on soit autorisé à rejeter complètement l'existence de molécules, d'affinité et d'activité diverses dans la toxine diphtérique. Toutes ne sont peut-être pas aussi avides pour l'antitoxine, toutes ne sont peut-être pas aussi sensibles à l'action du formol, toutes n'ont peut-être pas le même neurotropisme. *On est loin aujourd'hui de la complexité théorique de la toxine selon Ehrlich. Mais sans doute l'unicité absolue est-elle, elle aussi, bien théorique.*

II° SIEGE PERIPHERIQUE OU CENTRAL DES PARALYSIES

Il n'est pas dans le plan de ce travail d'apporter une contribution personnelle à l'étude du siège périphérique ou central des paralysies diphtériques (1). Il nous a paru utile néanmoins de rappeler pour la compréhension des faits, les différents arguments d'ordre clinique, humoral et anatomique qui ont servi à étayer les deux thèses en présence.

1° LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

a) LÉSIONS PÉRIPHÉRIQUES. — Tous ceux qui ont étudié le problème au point de vue anatomo-pathologique ont constaté des lésions névritiques; c'est le seul fait certain acquis du problème. La signature des lésions périphériques n'est cependant pas suffisante pour affirmer qu'il s'agit uniquement de lésions périphériques. Les lésions du tronc nerveux peuvent être secondaires à une atteinte cellulaire, médullaire. Ce n'est peut-être pas une polynévrite pure, mais une cellulo-névrite suivant la conception de RAYMOND. Pour BELA HECHST, les lésions sont au maximum au niveau de la gaine myélinique des cylindraxes des racines. Les ganglions rachidiens sont encore plus touchés que les racines.

b) LES LÉSIONS CENTRALES MÉDULLAIRES n'ont pas été retrouvées par UHRY, cependant les observations de BABONNEIX sont assez démonstratives. BELA HECHST a retrouvé quelques lésions dégénératives dans le faisceau de GOLL.

c) LES LÉSIONS ENCÉPHALIQUES. — L'aspect hortensia du cerveau de certaines diphtéries hyper-toxiques, la vaso-dilatation cérébrale, les lésions décrites par Mme ROUDINESCO-WEISS ne nous paraissent pas pathognomoniques de l'intoxication diphtérique; ce sont les lésions banales du syndrome malin de toutes les maladies infectieuses et leur origine paraît davantage due à une localisation sympathique de la toxine qu'à une fixation encéphalique.

(1) Le seul point que nous ayons abordé personnellement est celui de la fixation sympathique de la toxine. Nous y reviendrons au chapitre du mécanisme du syndrome malin.

d) LES LÉSIONS VISCÉRALES. — Les lésions musculaires ont paru à la majorité des auteurs secondaires aux atteintes nerveuses. L'anatomie pathologique n'a pas apporté grand appui à la théorie de la myocardite diphtérique autonome; les lésions vagues retrouvées par DEBRE et UHRY sont au contraire en faveur de l'origine nerveuse des troubles cardiaques. Quant aux lésions rénales elles sortent du domaine de notre étude, l'origine urémique des paralysies diphtériques a pu être soutenue jadis, elle n'est plus à envisager maintenant.

2° LE SYNDROME HUMORAL

Les altérations du liquide céphalo-rachidien ont servi d'argument aux deux conceptions aussi bien à celle qui soutient le siège périphérique, qu'à celle qui soutient le siège central des lésions. Pour les uns, les modifications du liquide céphalo-rachidien, en particulier les modifications du benjoin colloïdal, plaident en faveur d'une participation centrale; pour les autres, l'irritation due à la lésion du funicule suffit à les provoquer. Nous ne saurions apporter de contribution définitive à cette question, étant donné le peu de cas observés par nous. Dans un cas de paralysie généralisée, sucre, albumine et benjoin étaient normaux. Seule une légère augmentation des lymphocytes était à noter. Dans un autre cas, on a trouvé deux éléments par millimètre cube avec une glycorrachie et un benjoin normaux; l'albumine était augmentée (0,63).

Dans un dernier cas, lymphocytes, sucre, benjoin étaient normaux, mais l'albumine était à 0,85 avec réactions de PANDY et de WEICH-BRODT positives.

Les constatations faites par les différents auteurs sont beaucoup plus importantes. La première observation de réaction méningée revient à CHAUFFARD et à Mlle LECOMTE (1915).

Mais ce sont surtout MM. GUILLAIN et GUY LAROCHE qui ont insisté sur ces réactions méningées. Les auteurs, à propos de sept cas dans lesquels il fut procédé un examen complet du liquide céphalo-rachidien, concluent à la constance d'altérations profondes non pas irritatives, mais bien dues à une atteinte centrale du système nerveux, ils s'appuient essentiellement sur les modifications du benjoin colloïdal qui ne peut pas être influencé par de simples réactions d'irritation. J.-C. REGAN, C. REGAN, B. WILSON, A.-B. GUINNESS, avaient observé des faits analogues (1).

DE LAVERGNE en 1921 avait également trouvé des modifications constantes du liquide céphalo-rachidien dans tous les cas de paralysies diphtériques qu'il avait pu étudier à ce sujet.

3° LE SYNDROME CLINIQUE

La prédominance des paralysies sur les muscles raccourcisseurs est, pour PIERRE MARIE et RENE MATHIEU, l'argument le plus important en faveur d'une origine centrale; nous l'avons presque

(1) American Journal of diseases of children. 1923, p. 284 et 1927, p. 610.

constamment retrouvée dans nos observations. Mais, il ne s'agit jamais que d'une prédominance, l'extension est toujours atteinte; la dissociation des troubles sensitifs et des troubles moteurs est également invoquée en faveur d'une origine centrale, ainsi que la dissociation des différentes sensibilités. Dans une de nos observations (n° 235), la dissociation des troubles sensitifs et des troubles moteurs est spécialement frappante : d'abord, apparition de troubles sensitifs au niveau des membres inférieurs, puis, plus d'un mois après les premiers troubles sensitifs, apparition des troubles moteurs et enfin retour de la sensibilité avant celui de la motricité. Une telle dissociation dans le temps pour un même territoire évoque davantage l'idée d'une atteinte cordonnale que d'une atteinte tronculaire. Signalons d'ailleurs que, dans ce cas, il semble avoir existé un tropisme tout spécial pour les voies sensitives, les troubles sensitifs ont été généralisés alors que les troubles moteurs n'ont jamais été que de simples parésies.

Les observations si fréquentes de pseudo-tabès diphtérique éveillent, plus que toutes les autres formes, l'idée d'une origine centrale, l'idée d'une atteinte des cordons postérieurs. Il n'est pas jusqu'à la rareté des troubles trophiques, musculaires et cutanés qui ne viennent séparer encore la paralysie diphtérique des autres polynévrites.

CONCLUSION

Si l'on s'en tient à la seule clinique, il est difficile de reconnaître à la paralysie diphtérique un caractère périphérique aussi pur qu'aux autres polynévrites. Le fait que les seules lésions constatées soient névritiques n'implique pas une pathogénie uniquement périphérique. Il ne faut pas oublier que la paralysie diphtérique n'entraîne pas de destruction; quand elle guérit, elle guérit totalement sans laisser la moindre séquelle, à quelques exceptions près (1).

Les désordres que la diphtérie provoque au niveau des cellules nerveuses sont minimes; jamais il n'y a destruction, c'est une atteinte avant tout fonctionnelle, une inhibition non pas de la vie cellulaire, mais de la fonction cellulaire.

Qu'il s'agisse de névrite ou de tout autre mécanisme même central, nous ne pensons pas que le lieu de l'intoxication éclaircira grandement le problème du mécanisme de la paralysie diphtérique. Le tropisme propre à chaque toxine peut aussi bien lui faire choisir dans le tronc nerveux telle fibre, dans les cornes médullaires telle cellule, dans les cordons, tels faisceaux. Mais c'est peut-être le tropisme de la toxine pour les *centres vagosympathiques* qui domine le problème de la diphtérie.

(1) TINEL a présenté à la Société Médicale des Hôpitaux le 16 nov. 1906, un cas de paralysie labio-glosso-laryngée, avec atrophie de la langue, consécutive à une atteinte diphtérique. Cette observation permet d'envisager avec beaucoup de vraisemblance la possibilité du siège nucléaire de la paralysie vélo-palatine. A propos de cette observation TINEL a recueilli dans la littérature six cas de séquelles de paralysies diphtériques (Obs. de GOWERS, STADTHAGEN, DUNDAS-GRANT, et HARRIS).

III° FIXATION DE LA TOXINE SUR LES CENTRES NERVEUX

S'il était possible d'extraire des tissus humains une toxine susceptible de reproduire des lésions identiques à celles obtenues avec la toxine préparée in vitro, la discussion sur la nature des paralysies diphtériques serait très simplifiée. Or il ne semble pas que cette extraction d'une toxine diphtérique active à partir des centres nerveux ait jamais pu être réalisée d'une façon suffisamment pratique et constante.

Nous exposerons tout d'abord les résultats obtenus par les différents expérimentateurs. Mais bien que nous soyons personnellement du côté de ceux qui n'ont obtenu que des résultats négatifs, nous tendons à attacher une grande importance aux faits positifs dans cet ordre de choses, même lorsqu'ils sont rares et inconstants (1).

L'expérimentation princeps de MM. GUILLAIN et GUY LAROCHE reste indiscutablement le travail le plus important sur la question. Dans leurs expériences il faut distinguer deux points : 1° l'extraction de toxine active dans certaines régions du système nerveux central de sujets morts de paralysies diphtériques ou d'animaux intoxiqués expérimentalement.

2° La fixation in vitro de la toxine par certains éléments du système nerveux, les graisses phosphorées en particulier.

Voici le résumé de ces expériences :

I. EXTRACTION DE LA TOXINE DES CENTRES NERVEUX

a) *Matériel prélevé sur 3 sujets morts de diphtérie.*

Dans un *premier cas* de paralysie diphtérique bulbaire, les injections intra-veineuse, intra-péritonéale, et sous-cutanée d'une émulsion de la portion juxta-ventriculaire de la calotte bulbaire (noyau du X) déterminent la mort des animaux plus ou moins rapidement suivant la voie employée.

L'émulsion des autres régions du système nerveux par contre n'est pas toxique.

Dans un *second cas* de paralysie diphtérique bulbaire, seule

(1) En effet dans un autre ordre d'idées nous nous sommes attaché avec notre Maître TINEL et Mme M. ECK, puis avec notre ami Jean DESBORDES, à extraire des produits toxiques des urines humaines, d'une part, et d'autre part du cerveau d'animaux chez qui nous avons bloqué les fonctions hépato-rénales.

L'expérience nous a montré avec quelle difficulté pour un même échantillon, on obtenait des résultats équivalents. Il est évident que pour extraire la toxine diphtérique des centres nerveux de façon constante la première chose serait de mettre au point une technique, d'autant plus délicate que la toxine en quantité infime n'est sans doute pas libre, mais combinée à d'autres substances. Ces considérations expliquent la prudence avec laquelle il faut interpréter les résultats négatifs.

l'injection intra-veineuse de l'émulsion du noyau vago-spinal provoque la mort. Un autre cobaye injecté par voie sous-cutanée survit de même qu'un cobaye recevant l'émulsion mélangée à 10 cm. cube de sérum antidiphthérique. L'émulsion de la moelle dorsale reste sans résultat sur 2 cobayes, même par voie intra-veineuse.

Dans un *troisième* cas de diphtérie maligne, sans paralysie, les cobayes injectés dans les mêmes conditions restent indemnes.

b) *Matériel prélevé sur l'animal intoxiqué expérimentalement.*

Les auteurs obtiennent à plusieurs reprises des émulsions toxiques à partir de certaines régions du système nerveux central d'animaux ayant fait des paralysies expérimentales. Les émulsions toxiques sont rendues atoxiques par adjonction de sérum antidiphthérique.

II. FIXATION IN VITRO DE LA TOXINE DIPHTERIQUE PAR CERTAINS ELEMENTS DU TISSU NERVEUX

a) Des fragments de tissu cérébral sont laissés en contact avec de la toxine diphtérique pendant 12 heures environ, ils sont ensuite lavés soigneusement 4 ou 5 fois. (L'eau du dernier lavage devant être atoxique). L'émulsion du tissu cérébral est injectée à des cobayes chez qui elle détermine des accidents toxiques ; ces accidents sont enrayerés si l'on ajoute du sérum antidiphthérique à l'émulsion. Des expériences de contrôle prouvent qu'il s'agit bien de fixation et non d'adhérence.

b) Le fractionnement des éléments constitutifs du tissu cérébral montre que ce pouvoir fixateur appartient exclusivement aux graisses phosphorées.

Toutes ces expérimentations ont été reprises par de nombreux auteurs. On peut objecter avec MM. GUILLAIN et LAROCHE aux expériences négatives de MM. J. RENAULT et P.-P. LEVY que le matériel dont ils se sont servi provenait d'un diphtérique n'ayant pas fait de paralysies. LEREBoullet, P.-L. MARIE ont obtenu également des résultats négatifs.

UHRy dans sa thèse a repris ces recherches. Ses expériences sur la toxicité, de l'émulsion des centres nerveux semblent négatives. Il conclut : « Ce qui est remarquable dans ces deux expériences, c'est : 1° l'absence de lésions spécifiques à l'autopsie des animaux ; 2° la survie prolongée de certains d'entre eux. »

Nous ne croyons pas qu'il soit possible d'opposer de façon absolue les résultats d'UHRy à ceux de MM. GUILLAIN, Guy LAROCHE et GRIGAUT. En effet, UHRy a prélevé le matériel à injecter sur des cobayes ayant une paralysie généralisée et des accidents cardio-bulbaires. Or, la paralysie n'apparaît chez le cobaye que si la dose de toxine injectée est extrêmement minime sinon le cobaye meurt précocement sans faire d'accidents paralytiques. Dans ces conditions, la dose de toxine fixée sur le noyau du X, et surtout celle renfermée dans les 3/10^e de cc. de l'émulsion qui a servi à faire l'injection, est beaucoup trop minime pour qu'on puisse observer des troubles chez l'animal injecté avec ce matériel. Il n'est pas possible non plus de

comparer la quantité de toxine fixée par le bulbe d'un cobaye de 250 grammes qui a reçu une injection unique de toxine à la quantité de toxine fixée par le bulbe d'un adulte chez qui la fixation lente et progressive a pu être plus intense parce que moins brutale.

Continuant la critique des observations de MM. GUILLAIN et Guy LAROCHE, UHRY dit n'avoir jamais observé d'hémorragies surrenales, 24 heures après l'injection de toxine au cobaye. Il estime qu'un délai beaucoup plus long est nécessaire pour que se constituent les lésions caractéristiques de l'intoxication diphtérique.

Depuis 1933, date de la thèse de UHRY, sont parus les travaux de REILLY et de ses collaborateurs. Comme il est exposé dans le protocole expérimental rapporté p. 153 l'injection péri-splanchnique de toxine diphtérique est susceptible de provoquer (en quelques heures) les lésions hémorragiques les plus étendues.

UHRY a repris également la question de la fixation de la toxine par le tissu cérébral *in vitro*. L'auteur croit pouvoir conclure « le complexe cerveau-toxine, s'il existe, n'est donc pas dissociable *in vitro* comme l'indiquait Guy LAROCHE ; si, *in vivo* la substance cérébrale fixe ou absorbe une partie de la toxine circulante, la toxine ainsi fixée n'est nullement toxique pour l'animal d'expérience ».

Mme ROUDINESCO-WEISS a étudié dans sa thèse la question de la localisation encéphalique de la toxine diphtérique. Elle s'est servi pour cela d'une technique très élégante qui consiste, après avoir établi une circulation croisée à perfuser une tête de chien séparée du reste de l'animal par de la toxine diphtérique. Malheureusement, pour pouvoir tirer des conclusions valables de cette expérimentation, il eut fallu utiliser des doses modérées de toxine, des doses physiologiques ; Mme ROUDINESCO-WEISS emploie 10, 20 et même 30 centimètres cubes d'une toxine hyper-active. On peut évaluer d'après ses indications la dose de toxine employée dans certains cas à 36.000 doses minima mortelles cobaye. Dans ces conditions la fixation, où l'adhérence, de la toxine à l'organe perfusé nous semble perdre de leur valeur.

Personnellement nous avons essayé à plusieurs reprises de retrouver la toxine diphtérique au niveau du système nerveux central. En particulier dans un cas de syncope au 5^e jour chez une diphtérie, non maligne en apparence, nous avons pu prélever le bulbe. Après l'avoir soigneusement et longtemps lavé pour éliminer toute trace de sang, nous avons broyé ce bulbe dans un minimum de sérum physiologique, puis nous avons injecté une partie de l'émulsion sous la peau de deux cobayes. Ceux-ci n'ont à aucun moment présenté de troubles. Nous ne pensons pas cependant que cette expérimentation négative suffise à infirmer les faits observés par M. GUILLAIN et Guy LAROCHE. En effet notre malade présentait au moment de la mort 15 unités antitoxiques par cc ; le lavage a vraisemblablement éliminé la totalité de l'antitoxine adhérente, mais peut-on l'affirmer ? D'autre part il est possible que, pendant les 24 heures qui ont séparé la mort de l'autopsie, les membranes qui établissent une barrière entre les cellules et l'antitoxine plasmatique n'aient plus joué leur rôle ; une certaine quantité d'antitoxine a peut-être pu parvenir au contact de la toxine, la neutraliser, et ainsi donner à nos expériences leur caractère négatif.

Ces raisons nous ont fait contrôler l'absence de toxine fixée sur

le cerveau en nous adressant à l'animal. L'animal est sacrifié avant la période agonique. Le système nerveux est aussitôt prélevé, de nombreuses causes d'erreurs sont ainsi évitées.

Toutes les fois que nous avons injecté à un cobaye une émulsion de tissu cérébral, ou bulbaire d'animaux morts d'intoxication, nous n'avons rien observé. Nous avons essayé en injectant par voie intracardiaque une dose massive de toxine, de réaliser une fixation encéphalique. Cette façon de procéder, à laquelle on peut faire le même reproche que celui que nous faisons aux expérimentations de Mme ROUDINESCO-WEISS, ne nous a jamais montré la présence de toxine dans le cerveau.

A l'autopsie de ces animaux morts en quelques heures, on trouve de façon constante les lésions suivantes :

Vaso-dilatation généralisée de tous les organes, congestion marquée de la muqueuse du tube digestif, péritoine congestif, surrénales hémorragiques, cerveau congestif avec piqueté hémorragique. Ces lésions évoquent davantage, si on les rapproche des expérimentations de REILLY, l'idée d'une atteinte primitive du système neuro-végétatif. (Nous y reviendrons plus loin à propos de la pathogénie du syndrome secondaire).

Faudrait-il conclure de toutes ces expérimentations négatives, que la toxine diphtérique n'existe pas au niveau des centres nerveux ? Nous ne le croyons pas.

En effet, il faut rappeler l'importance des travaux de Guy LAROCHE et GRIGAUT, sur l'affinité de la toxine diphtérique pour la fraction lipodique du tissu cérébral et plus particulièrement pour les graisses phosphorées qui représentent 20 % du tissu nerveux. Ces faits nous paraissent devoir être étudiés à la lumière des expériences de VINCENT sur l'action de certaines substances sur les toxines ; leur liaison réalisant un mélange atoxique nommé cryptotoxine par l'auteur.

Dans l'article de Guy LAROCHE et GRIGAUT paru dans les annales de l'Institut Pasteur en 1911, nous trouvons les propriétés suivantes des graisses phosphorées cérébrales sur la toxine diphtérique. « Le poison diphtérique, se fixe énergiquement sur la substance cérébrale et en particulier sur les lipoides phosphorés, ses propriétés toxiques s'en trouvent activées. La matière nerveuse se montre donc dans ces cas, absorbante, fixatrice et activante. »

Cette affirmation semblerait dénier toute valeur protectrice aux graisses phosphorées au cours de l'intoxication diphtérique. Mais, et c'est une opinion citée par Guy LAROCHE et GRIGAUT, dans leur article, vis-à-vis de petites doses de toxine, *ces mêmes graisses phosphorées semblent jouer un rôle neutralisant.*

Il semble que trois éventualités soient alors possibles : une *faible quantité* de toxine pour une grosse quantité de graisse phosphorée équivaldrait à une neutralisation, à une combinaison atoxique stable.

Une *quantité un peu plus importante* de toxine réalise un mélange qui est encore atoxique, mais qui est susceptible dans certaines conditions de reprendre sa toxicité.

Une *quantité très importante* de toxine voit peut-être sa toxicité accrue en présence des graisses phosphorées.

Nous ne saurions mieux comparer le rôle des lécithines du tissu nerveux qu'à celui d'une éponge qui absorbe totalement une faible

quantité de liquide, arrête et emmagasine une quantité plus grande, et demeure absolument impuissante en présence d'un excès.

Le dernier cas, celui d'un gros excès de toxine, reste vraisemblablement du domaine expérimental. En clinique humaine, ce sont surtout les deux premiers cas qui sont observés. Pour appuyer cette conception toute hypothétique de la fixation de la toxine diphtérique sur le tissu nerveux, il faudrait pouvoir expérimenter sur un mélange atoxique du type des cryptotoxines de VINCENT.

Malheureusement un tel mélange est difficilement réalisable pour la toxine diphtérique. Il faut s'adresser à des substances complexes telles que l'a-oxynaphtoate de soude ; l'oleate de soude, plus communément employé pour la réalisation des cryptotoxines, semble devoir être rejeté après les critiques de NELIS. Celui-ci voit, d'après ses travaux, davantage une action destructive qu'antitoxique de l'oléate de soude sur la toxine diphtérique.

L'hypothèse d'un complexe lipoïde-toxine habituellement atoxique expliquerait les discordances observées par les divers expérimentateurs. Peut-être la toxicité de ce complexe pourrait-elle être mise en évidence en appliquant à l'animal injecté avec l'émulsion de tissu bulbaire les mêmes méthodes que celles que nous avons employées avec notre Maître TINEL pour la dissociation de la cryptotoxine strychnique.

CHAPITRE TROISIEME

MECANISME DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

Toutes les paralysies diphtériques ne semblent pas relever de la même pathogénie, il faut absolument séparer sous ce rapport les *paralysies précoces*, les *paralysies tardives* et le *syndrome malin* dans la mesure où celui-ci se rattache aux paralysies.

La complexité du mécanisme de la résorption toxique apparaît déjà dans la thèse d'UHRY mais cet auteur ne distingue pas à ce propos, paralysies précoces et paralysies tardives. Cette distinction apparaît davantage dans l'article de RAMON, DEBRE et UHRY paru dans la Presse Médicale en décembre 1934. Un auteur anglais WALSCHE, avait déjà fait cette distinction opposant les paralysies précoces dues à une propagation de la toxine par voie nerveuse et les paralysies tardives dues à une propagation par voie sanguine.

Personnellement, nous appuyons notre conception d'un double mécanisme des paralysies diphtériques, sur les faits cliniques et expérimentaux sur lesquels nous avons déjà longuement insisté.

1° L'existence de deux clochers nettement séparés sur la courbe d'apparition des paralysies en fonction de la date (p. 28).

2° Les paralysies précoces sont localisées et localisées au lieu de la maladie diphtérique.

3° Les paralysies tardives sont au contraire disséminées, elles ne touchent le voile que par affinité élective pour ses nerfs moteurs au même titre que les nerfs ciliaires.

4° Il est très fréquent de voir se succéder chez un même sujet des paralysies répondant par leur date et par leur caractère d'abord aux paralysies précoces, puis aux paralysies tardives ; un même territoire, le voile du palais, peut être touché successivement par les deux mécanismes.

1° MECANISME DES PARALYSIES PRECOCES

Nous pensons que toutes les paralysies précoces du voile (paralysies angineuses, exceptées) relèvent de la même pathogénie.

Les terminaisons nerveuses trempent dans une nappe où s'effectue la résorption toxique. Il y a imprégnation directe, lente, et continue des fibres nerveuses, ascension de la toxine le long des filets nerveux déterminant une véritable névrite ascendante.

Ce terme peut être pris dans le sens indiqué par M. GUILLAIN dans ses « Etudes Neurologiques » : « Nous ne prenons pas le terme " névrite ascendante " dans le sens grammatical d'inflammation macroscopique ou microscopique des nerfs, mais dans le sens consacré par l'usage, c'est-à-dire que nous n'envisageons par cette expression que le rôle conducteur des nerfs vis-à-vis des microbes et des toxines. La névrite ascendante ainsi comprise a, selon nous, une importance considérable dans la genèse de beaucoup d'affections du système nerveux ; les microbes et les toxines sont capables de cheminer à travers les nerfs périphériques et les racines rachidiennes ; c'est là une voie d'infection ou d'intoxication du névraxe qu'il est nécessaire de connaître. » A côté de ce rôle conducteur, il nous paraît vraisemblable que la résorption toxique par les filets nerveux entraîne des phénomènes de névrite vraie, responsable de la paralysie locale. Des recherches anatomo-pathologiques au niveau des terminaisons nerveuses du voile pourraient peut-être éclaircir le problème ; nous n'avons malheureusement pas eu le loisir d'entreprendre pareilles recherches.

Cette opinion est entièrement conforme aux doctrines classiques, elle explique parfaitement le fait des paralysies unilatérales, après les angines unilatérales (BABONNEIX).

Elle explique également le fait que la paralysie locale peut être prédite presque à coup sûr toutes les fois que les fausses membranes ont été étendues et ont tardé à se détacher.

Cette pathogénie par propagation nerveuse explique que ces paralysies précoces soient toujours isolées, jamais associée à une atteinte oculaire ou à une atteinte des membres inférieurs (à moins que l'évolution ne se prolonge jusqu'à la date normale du début des paralysies tardives).

Différents degrés peuvent se voir dans la résorption toxique par les filets nerveux du voile.

1° Ou bien la quantité de toxine résorbée est importante et suffira à elle seule à provoquer une paralysie vélo-palatine précoce ;

2° Ou bien la quantité de toxine résorbée, bien qu'appréciable, n'est pas suffisante pour provoquer spontanément la paralysie. Elle reste au contact des filets nerveux, peut-être combinée à d'autres substances, pour réaliser un complexe momentanément atoxique. En dehors de toute perturbation extérieure la toxine va se résorber lentement sans provoquer de troubles, mais très fréquemment, comme nous l'avons déjà dit plus haut, sous l'influence d'un événement quelconque (maladie infectieuse ou plus souvent accidents sériques), ce

voisinage va cesser d'être inoffensif ; la toxine va se fixer sur la fibre nerveuse et provoquer la paralysie.

II° MECANISME DES PARALYSIES TARDIVES

Il semble indiscutable que seule la propagation par voie nerveuse soit en cause dans la paralysie précoce du voile. Il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit des paralysies tardives.

BABONNEIX s'exprime ainsi dans sa thèse : « Et ainsi, à côté des paralysies généralisées dues à l'*intoxication sanguine*, paralysie évoluant avec rapidité, et se terminant le plus souvent par la mort, il faut peut-être faire une place aux paralysies frappant d'abord la région inoculée, puis s'étendant *progressivement et lentement* à, partir de ce point, paralysie *dues à la propagation ascendante de la toxine, des nerfs périphériques vers le système nerveux central.* »

Il y aurait donc pour cet auteur deux sortes de choses. Une propagation par voie sanguine, aboutissant à la toxhémie rapidement mortelle accompagnée ou non de phénomènes paralytiques, et une propagation par voie nerveuse aboutissant à des paralysies lentement progressives.

Malheureusement, l'expérience cruciale, l'absence d'extension des paralysies, après section du sciatique dans lequel on a injecté la toxine, n'a pu être réutilisée.

C'est également la propagation par voie nerveuse, qui fut défendue par DE LAVERGNE, dans son article de la Presse Médicale de 1922 (p. 202). Il donne en effet de nombreux arguments pour expliquer que, pour les paralysies tardives comme pour les paralysies précoces, c'est la diffusion par voie nerveuse qui intervient seule ; il s'appuie en particulier sur le fait suivant : *au stade des paralysies tardives, il y a toujours dans le sang un taux d'antitoxine suffisant pour neutraliser la toxine circulante.* Or, entre le moment de l'angine diphthérique et celui de la paralysie, suivant la formule classique « la toxine est en route ». Seule la voie nerveuse expliquerait à cette époque, la possibilité d'une diffusion.

UHRy dans sa thèse où il n'étudie que des paralysies tardives, admet les deux mécanismes « la toxine en partie est absorbée par les filets nerveux de la région atteinte, en partie passe dans la circulation générale, pour être à son tour absorbée par les filets avides de toxine diphthérique ».

Un an plus tard, dans un article de la Presse Médicale, le même auteur, avec MM. RAMON et DEBRE, précise davantage son opinion sur le double mécanisme des paralysies. « Il est donc plus logique de penser que la paralysie initiale et locale est due à l'imprégnation toxique d'un nerf sensible et que les autres paralysies plus tardives électives, limitées ou généralisées traduisent la localisation particulière de la toxine ; celle-ci, par le sang circulant où elle s'est répandue, a gagné des régions bien définies du système nerveux. »

C'est à cette conception d'un double mécanisme : diffusion par voie nerveuse pour la paralysie précoce, diffusion par voie sanguine pour la paralysie tardive que nous nous rallions.

Cette théorie est d'ailleurs exactement celle proposée par WALSCHE dès 1918.

Certains faits que nous avons déjà signalés sont du plus haut intérêt pour justifier la notion de la diffusion par voie sanguine de la toxine responsable des paralysies tardives.

RAMON, DEBRE et UHRY ont appuyé leur opinion sur les cas d'intoxication observés par le Pr. ZINSSER de Boston, nous-même, nous attachons une extrême importance à ces observations de paralysies vélo-palatines survenues trois semaines après l'injection de toxine dans la région deltoïdienne.

JACOWLEWSKA a observé des faits analogues en U. R. S. S. ZINSSER insiste sur le fait que l'atteinte oculaire a précédé l'atteinte vélo-palatine. Ceci nous semble très important, pour faire de la paralysie de l'accommodation une paralysie par affinité élective de la toxine pour les nerfs ciliaires. Il ne peut s'agir en effet dans ce cas d'une propagation directe de la toxine à partir des centres des nerfs du voile jusqu'aux centres ciliaires, comme certains l'ont soutenu.

Nous même avons signalé dans nos observations de diphtérie pharyngée 24 fois le début des paralysies au niveau de l'œil et 4 fois au niveau des membres inférieurs. *Tout ceci élimine la propagation par voie nerveuse.* D'ailleurs sans aller rechercher les observations américaines ou soviétiques, on retrouve dans la littérature française un certain nombre d'observations de paralysies du voile consécutives à des diphtéries non pharyngées. GUENEAU DE MUSSY, ROGER, TROUSSEAU, ont signalé des paralysies du voile consécutives à des diphtéries cutanées thoraciques. ROGER à la suite d'une diphtérie du conduit auditif externe, SANNE à la suite d'une diphtérie de l'ombilic ont observé des paralysies du voile; PHILIPPEAUX a vu apparaître une paralysie du voile à la suite d'une diphtérie siégeant au bras gauche.

A côté de tous ces arguments celui qui nous paraît le plus démonstratif de la dualité du mécanisme des paralysies précoces et des paralysies tardives est le fait des paralysies évoluant en deux temps, *le voile pouvant être pris une première fois par une névrite ascendante et une deuxième fois par affinité élective de la toxine pour les nerfs moteurs du voile.* Bien souvent la première paralysie est une paralysie strictement localisée à la région occupée par les fausses membranes, les piliers et le pharynx n'étant pris que dans la mesure où la fausse membrane avait été envahissante. Au contraire, la paralysie tardive du voile est suivant la définition de M. MARFAN, une paralysie de toute la gorge, intéressant le voile, les piliers, le constricteur moyen du pharynx, l'orifice supérieur du larynx. Il est fréquent qu'une paralysie précoce à la suite d'une angine uni-latérale ne soit qu'une hémiparalysie vélo-palatine. Au contraire une paralysie tardive est exceptionnellement localisée (1).

Il est vraisemblable que c'est uniquement, ou presque uniquement, la toxine résorbée avant la première injection de sérum qui va déterminer les accidents toxiques, les paralysies. On admet habituellement

(1) Au chapitre des observations évoluant en deux temps on trouvera un certain nombre de cas dans lesquels la paralysie initiale du voile fut localisée et discrète alors que toute la gorge fut prise au cours de la seconde paralysie.

que toute résorption toxique cesse à partir de l'apparition de l'immunité sérique.

Quelques faits expérimentaux viennent cependant montrer qu'il est peut-être possible que de la toxine diphtérique soit résorbée et fixée alors qu'il existe déjà des antitoxines dans le sérum.

S. SCHMIDT et J. FJORD-NIELSEN ont montré en 1934 que l'injection de toxine intra-cardiaque chez les cobayes largement protégés par un taux suffisant d'antitoxine peut entraîner dans certains cas des paralysies. Peut-être faut-il alors faire intervenir une fixation plus rapide de la toxine sur les globules rouges que sur l'antitoxine. Une telle interprétation serait conforme à ce qu'a vu DUJARRIC de la RIVIERE : après injection intra-cardiaque de toxine diphtérique chez un lapin, l'animal est saigné. Seules les globules rouges renferment de la toxine, le sérum est atoxique.

Nous pensons cependant que toutes les fois qu'un excès de toxine existe dans le sérum, il peut entraver cette fixation ; du moins c'est ce que nous avons constaté in vitro. A 20 cc. de sang citraté nous avons incorporé une quantité de toxine équivalente à environ 100 doses minima mortelles. Après une heure de contact à la température du laboratoire, nous avons ajouté une quantité de sérum correspondant à 30 unités antitoxiques, nous avons donc 1 unité 1/2 par cc. de sang total. Les globules sont séparés par centrifugation, lavés trois fois puis hémolysés. L'injection de l'hémolysat, pas plus que celui du plasma, n'a provoqué de troubles chez le cobaye. Il est possible cependant que toutes les fois que le plasma est peu riche en antitoxines les globules rouges puissent fixer de la toxine et la disséminer dans l'organisme. Ceci est d'autant plus vraisemblable que, même dans le sang de chevaux dont le sérum est très riche en antitoxine, les globules rouges en sont totalement dépourvus.

SBARSKY et GLAUSMANN sont également en faveur de la fixation toxique par les globules rouges. N.-I. GRIASNOW de Saratow ne partage pas cette opinion.

On a objecté à la possibilité de résorption par voie sanguine, le fait qu'on n'avait jamais retrouvé la toxine dans le plasma. C'est peut-être parce que c'est uniquement dans le sérum et non pas dans les globules qu'on a effectué les recherches.

Cependant E. GILDEMEISTER et HOTORI WATANABE ont trouvé une fois sur 30 sujets diphtériques qui n'avaient pas encore reçu de sérum, des traces de toxine dans le sang.

Il n'est donc pas invraisemblable de penser que la toxine responsable des paralysies peut emprunter la voie sanguine, n'est-ce pas celle employée expérimentalement ? (Peut-être faut-il cependant faire intervenir un stade lymphatique qui retarderait le moment de l'apparition des paralysies ?)

Quelque soit la voie employée par la toxine pour parvenir au système nerveux il faut à partir de ce moment faire intervenir toute une série d'hypothèses. La formule « la toxine est en route » pour expliquer le retard des paralysies sur la maladie masque notre ignorance. Le fait que ce n'est que d'une façon exceptionnelle qu'on a pu trouver dans les tissus nerveux de la toxine diphtérique active nous incite à penser, comme nous l'avons déjà exposé, que la toxine est combinée à d'autres corps pour réaliser un mélange atoxique mais susceptible cependant de libérer sa toxine. C'est le premier barrage,

Les membranes cellulaires dont les perméabilités électives peuvent s'opposer en partie à la pénétration toxique réalisent un second barrage. Il se produit alors une lente dialyse de la toxine à l'intérieur de la cellule. (Le terme de dialyse ne pouvant, bien entendu, être employé qu'à titre d'image et non dans son sens absolu.)

La paralysie apparaît lorsque le seuil propre à chaque cellule ou groupe cellulaire est atteint. Ceci explique la dissociation dans le temps des différents troubles moteurs ou sensitifs dans un même territoire.

L'amélioration coïncide avec la fin de la « dialyse » toxique ; dès lors la quantité de toxine n'étant plus renouvelée la récupération est extrêmement rapide.

Cette pathogénie qui peut paraître uniquement spéculative doit répondre à quelques objections. On a dit que la lésion nerveuse existait dès le début de l'intoxication diphtérique et qu'elle s'extérioriserait à la date habituelle, quoi qu'on fasse. Nous ne pensons pas que ce soit exact. En effet, un tel mécanisme supposerait une atteinte cellulaire très profonde et rien ne permet de l'envisager surtout si l'on considère l'absence constante de séquelles.

MECANISME DU SYNDROME MALIN

Le syndrome malin au cours de la diphtérie n'a plus cette autonomie qui caractérise les paralysies diphtériques.

C'est le syndrome propre à toutes les maladies infectieuses que nous retrouvons ici avec quelques variantes, quelques caractères particuliers qui vont lui donner la note diphtérique. Le décrire en entier sort en partie du domaine de l'étude des paralysies diphtériques ; cependant de plus en plus l'interprétation nerveuse de ces manifestations tend à le faire intégrer dans le cadre des paralysies.

Il est évident que si les partisans de l'atteinte viscérale directe, de la myocardite diphtérique, de la surrénalite diphtérique, etc... sont dans le vrai, nous sommes loin du cadre de notre étude.

GRENET s'est fait le défenseur de la myocardite diphtérique, en particulier au cours du syndrome tardif.

UHRÝ, s'appuyant sur des constatations anatomo-pathologiques, revient à la conception nerveuse, à la névrite du pneumo-gastrique en particulier.

Victor HUTINEL, qui a magistralement individualisé le syndrome malin au cours des maladies de l'enfance, a porté le premier la question sur le plan de la pathogénie générale, il a pressenti et même affirmé la part essentielle prépondérante, unique même peut-être de l'atteinte du système vago-sympathique. « *C'est l'action du système nerveux végétatif, dit-il, qui semble dominer l'évolution des accidents.* » C'est en effet l'atteinte du système vago-sympathique qui explique le mieux les manifestations les plus caractéristiques du syndrome malin, troubles circulatoires, troubles digestifs, troubles respiratoires ou glandulaires, et troubles de nutrition. Nombreuses et variées sont ces manifestations ; elles se groupent en un ensemble toujours pareil, à la gravité près. Ce sont d'abord une légère élévation, bientôt suivie

dans les cas graves d'une baisse de la température, un ralentissement passager des battements du cœur, auquel succède une accélération progressive du pouls, des troubles du rythme cardiaque, parfois une tendance aux lypothymies ou aux syncopes, avec ou sans convulsions, dans quelques cas un collapsus foudroyant ou même la mort subite. »

« *Quelles que soient les causes qui les provoquent ce sont les réactions du système nerveux vago-sympathique qui expliquent le mieux les manifestations du syndrome malin.* C'est au retentissement qu'elles ont sur les centres encéphaliques ou bulbaires et à l'influence qu'elles exercent sur toutes les grandes fonctions qu'il faut attribuer non seulement les symptômes de la maladie mais ceux de la convalescence. »

Toute une série de recherches récentes tant expérimentales qu'anatomiques sont venues confirmer l'opinion de Victor HUTINEL, sur le rôle de l'altération du système vago-sympathique dans la pathogénie du syndrome secondaire.

Voici les faits tels que nous les avons constatés :

A l'autopsie de tous les syndromes secondaires diphtériques mortels, que nous avons eu à observer (comme à l'autopsie de tous les syndromes malins des différentes maladies infectieuses ou toxiques) nous avons trouvé des lésions macroscopiques évidentes attestant un degré intense de vaso-dilatation généralisée.

Au niveau du système nerveux central c'est le piqueté hémorragique à la coupe, l'aspect hortensia de l'écorce cérébrale, au niveau du thorax c'est l'aspect congestif des poumons pouvant aller en certains points jusqu'au tableau de l'infarctus.

Au niveau du tube digestif c'est la congestion péritonéale, et viscérale diffuse, la présence de ganglions mésentériques considérablement augmentés de volume, congestifs, hémorragiques, même, à la coupe. Si on ouvre l'intestin et l'estomac de ces sujets morts de syndrome secondaire on trouve des suffusions sanguines et particulièrement un aspect congestif, hémorragique, de nombreuses plaques de PEYER tuméfiées, turgescents, parfois nettement hémorragiques.

Ces lésions congestives intéressent aussi les surrénales où l'on sait la valeurs des foyers hémorragiques pour affirmer la nature diphtérique des accidents mortels. *Toutes ces lésions sont dues*, nous pensons pouvoir l'affirmer, à la fixation primitive de la toxine diphtérique sur le système végétatif, vago-sympathique, et non pas à la fixation viscérale.

Voici les faits qui plaident en faveur de cette interprétation :

REILLY, avec ses collaborateurs LAPLANE, RIVALIER, COMPAGNON et DU BUIT a montré que les lésions congestives abdominales (que l'on trouve au maximum dans la fièvre typhoïde) ne sont pas dues à l'atteinte directe par le bacille typhique mais à l'atteinte du splanchnique par l'endotoxine typhique. Or, *ces lésions ne sont pas spécifiques* comme l'ont montré les auteurs, on peut les réaliser par un grand nombre de procédés, d'altération du splanchnique.

La toxine diphtérique reproduit merveilleusement ces lésions. Nous avons pu nous-même, avec la collaboration de Mlle LADET, reproduire les expérimentations de REILLY. C'est à l'article de REILLY que nous empruntons les lignes suivantes sur l'action de la toxine diphtérique sur les centres sympathiques.

« Les protocoles ci-joints établissant que ce poison, déposé au contact du nerf splanchnique, détermine toutes les lésions que provo-

que l'endotoxine paratyphique : Cobayes 4/69, 4/70, 4/71. Reçoivent le 26 Mars, au voisinage du nerf splanchnique gauche le premier 1/500 cc., les deux autres 1/1.000 cc. d'une toxine diphtérique titrant 25 unités. Tous ces animaux sont morts le lendemain. Ils présentent à l'autopsie une nécrose hémorragique massive des parois de l'estomac et une congestion diffuse de l'intestin. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

Cobaye 4/84. — Inoculation périsplanchnique, le 11 avril de 1/2.000 cc. de la même toxine. Hématurie le lendemain. Mort le 13 avril. A l'autopsie, les deux tiers de l'intestin grêle sont remplis d'une sérosité hémorragique. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

Cobaye 4/87. — Inoculation périsplanchnique, le 13 avril, de 1/4.000 cc. de la même toxine. Mort le 15. A l'autopsie, les ganglions mésentériques sont énormes et farcis d'hémorragies ; nombreuses plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques. Ecchymoses sur le gros intestin. Surrénales hémorragiques. Plèvres normales.

Ainsi, en injectant une dose convenable de toxine — 1/2.000 à 1/4.000 cc. — dans le splanchnique, on provoque toutes les altérations digestives rencontrées au cours de l'infection ou de l'intoxication typhique expérimentale. Le seul fait de déposer le poison diphtérique au contact du système sympathique abdominal suffit pour modifier entièrement la nature des lésions qu'il détermine chez le cobaye.

Dès lors, une vérification s'imposait : puisque la toxine diphtérique est capable, au même titre que l'endotoxine typho-paratyphique, d'altérer le système végétatif abdominal, il doit être possible, en inoculant le bacille de Loëffler dans un ganglion du mésentère, de reproduire le même tableau. »

Cette vérification a été faite par REILLY et ses collaborateurs, elle montre que le bacille diphtérique végétant sur un organe est susceptible de diffuser sa toxine dans les filets sympathiques du territoire correspondant.

N'y a-t-il pas quelque chose d'analogue dans la diphtérie pharyngée ? sans même faire intervenir une diffusion toxinique directement par les filets sympathiques, n'est-il pas logique d'admettre que, par une voie ou par une autre, la toxine diphtérique résorbée dans la gorge va imprégner le système vago-sympathique. C'est là le vrai danger de la diphtérie et c'est la source des manifestations groupées sous le nom de syndrome malin.

Il y a là tout un plan de recherches que nous ne pouvons qu'énoncer ; il faudrait compléter les faits admirables acquis par REILLY par les travaux poursuivis actuellement par notre Maître TINEL et notre ami UNGAR dans un domaine très voisin (1).

A quel niveau, en quel point se fait l'atteinte du système sympathique et du système parasymphatique par la toxine diphtérique ?

(1) Ces auteurs ont montré en particulier la production locale d'histamine au cours des altérations nerveuses ; il est peut-être logique de penser qu'au cours de la vaso-dilatation généralisée du syndrome malin cette décharge histaminique joue un rôle.

Dans un cas de syndrome malin diphtérique mort au 5^e jour de l'hospitalisation (obs. n° 135) nous avons pu *prélever le sympathique thoracique, le splanchnique et le pneumogastrique*. L'examen de ces pièces a été confié à M. le docteur HORNET (1) chef du laboratoire Charles Foix, dans le service de M. le Professeur agrégé Alajouanine. Voici les résultats de l'examen anatomo-pathologique :

1° LESIONS DU SYMPATHIQUE

Les lésions prédominent sur les ganglions.

GANGLION SYMPATHIQUE (thoracique). Coloration de Nissl.

Le tissu périganglionnaire est normal, il n'y a pas d'infiltration cellulaire, les vaisseaux ne sont pas dilatés.

La capsule fibreuse du ganglion n'est pas épaissie ; on remarque une grande vasodilatation des vaisseaux de la capsule. Par endroits de petites suffusions sanguines se trouvent autour des vaisseaux.

Ces hémorragies ne sont pas agoniques, car déjà on trouve une désintégration de l'hémoglobine : les cellules conjonctives de la capsule sont bourrées de pigments d'origine sanguine (hemosidérine et hematoïdine).

A l'intérieur du ganglion on est frappé par la vasodilatation intense et généralisée.

Par endroits, on voit des hémorragies minimes. Le tissu interstitiel présente un aspect œdémateux ; les cellules de Schwann sont parfois modifiées, leur noyau devient plus globuleux, le corps cellulaire apparaît gonflé. Il n'y a pas d'infiltration lymphocytaire, plasmocytaire ou polynucléaire. Les cellules nerveuses sont normales dans la proportion de une sur deux. Les autres présentent des altérations, soit état pulvérulent du corps tigroïde, soit chromatolyse complète avec noyau refoulé à la périphérie ; d'autres cellules ont l'aspect plurivacuolé avec multiples vacuoles périphériques.

On trouve également des cellules hyperchromiques.

En résumé, on observe des lésions congestives dans la capsule et dans l'intérieur du ganglion. (Vasodilatation intense avec petites suffusions) des lésions œdémateuses du tissu interstitiel (gonflement des cellules de Schwann) des lésions des cellules nerveuses ganglionnaires du type aigu ou subaigu (chromatolyse).

TRONC SYMPATHIQUE (splanchnique).

On remarque une vasodilatation intense des vaisseaux dans le tronc et dans le périnèvre ; les lésions sont moins intenses que dans le ganglion. Il n'y a pas de lésions inflammatoires. On retrouve l'aspect œdémateux dans certains fascicules nerveux.

2° LESIONS DU PNEUMOGASTRIQUE

Le périnèvre présente des vaisseaux avec une paroi normale. Les vaisseaux sont dilatés. Pas de suffusion sanguine, pas de lésions

(1) Nous le remercions tout spécialement d'avoir bien voulu nous faire bénéficier de ses hautes connaissances anatomopathologiques.

inflammatoires. Absence de signes remarquables à l'intérieur du tronc nerveux. Les troncles nerveux sont œdématisés : ils apparaissent gonflés par endroit. Les noyaux des cellules de Schwann sont devenus globuleux et leur corps protoplasmique est plus visible que normalement. Dans certaines plages microscopiques l'aspect général du nerf est devenu plus pâle ; en ces endroits, les lésions d'œdème sont plus marquées. Les vaisseaux dilatés sont remplis de globules rouges, la paroi endothéliale est aussi œdémateuse. Dans la région où les vaisseaux sont très dilatés on remarque la présence de pigments d'origine sanguine dans les cellules interstitielles conjonctives du voisinage. Il s'agit vraisemblablement du reliquat de petites hémorragies qui se sont produites avant la mort.

CONCLUSIONS

Pour les nerfs, qu'il s'agisse du pneumogastrique ou du sympathique, les lésions sont *caractérisées par une vasodilatation intense et par un œdème du tronc*. La vasodilatation se trouve dans les troncs et dans le péricrème, mais elle *ne déborde pas* dans les tissus voisins. De petites hémorragies se sont répétées au cours de la maladie ; on en retrouve la trace dans la pigmentation des cellules interstitielles par l'hématoïdine et l'hémosidérine. L'œdème touche les troncles nerveux et c'est surtout la cellule de Schwann qui augmente de volume.

Au niveau du ganglion sympathique les lésions sont beaucoup plus intenses et beaucoup plus nettes. A côté de lésions congestives et de lésions œdémateuses très accusées on trouve *de nombreuses cellules nerveuses dégénérées*.

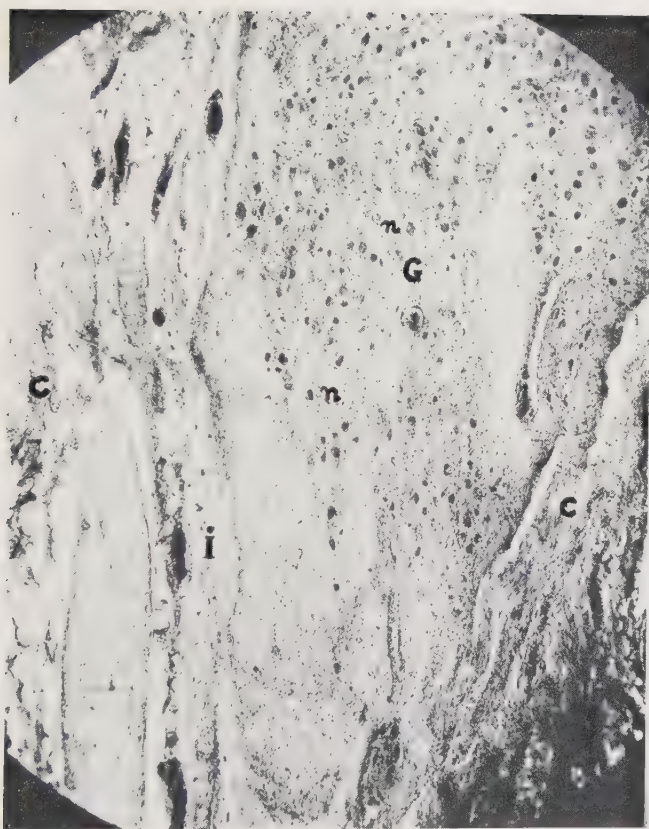
Telles sont les lésions que nous avons rencontrées dans un cas. Nous nous en voudrions de n'admettre que ces seules altérations au cours de la diphtérie. Nos recherches anatomopathologiques sont trop fragmentaires, trop limitées à un seul cas pour que nous puissions en tirer autre chose que des indications.

Les lésions tronculaires du pneumogastrique et du sympathique, les lésions ganglionnaires sympathiques n'éliminent pas la possibilité de lésions plus haut situées.

Il n'est pas illogique, surtout après les travaux de GUILLAIN et Guy LAROCHE, de penser que des altérations profondes peuvent siéger au niveau du bulbe, *nœud de toutes les connexions végétatives*.

C'est en effet banal de revenir ici sur l'importance du bulbe pour tout ce qui touche la vie végétative. « Le bulbe est le siège de centres réflexes de la plus haute importance : centres respiratoires, centres circulatoires, centres réflexes de la mastication, de la succion, de la déglutition, de la sécrétion salivaire, du vomissement, de l'éternuement, centres sympathiques » (GUILLAIN et ALAJOUANINE).

Peut-être même est-ce au-dessus du bulbe qu'il faut chercher l'atteinte primitive du système vago-sympathique. Les relais encéphaliques du système autonome peuvent être touchés. BELA HECHST a retrouvé de nombreuses altérations cellulaires extrapyramidales en particulier au niveau du striatum. Il existe dans ces régions de très importants centres régulateurs du tonus végétatif et en particulier du tonus vasculaire. Les perturbations vasomotrices unilatérales que nous avons retrouvées avec notre Maître TINEL dans un cas d'Hémi-par-



N° 1. — *Ganglion sympathique paravertébral au voisinage du splanchnique (vue d'ensemble).*

Coloration de Nissl.

Vasodilatation intense dans la capsule .. **C**

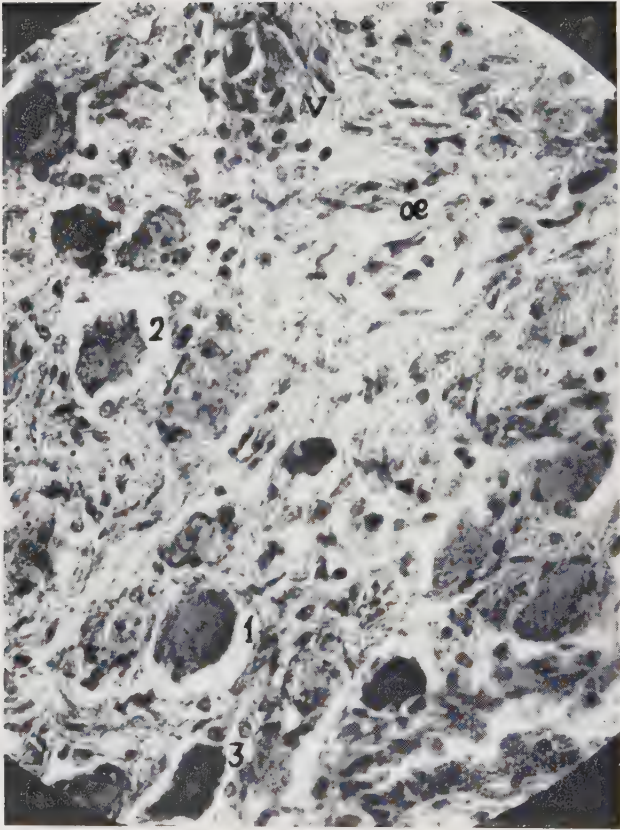
— — dans les interstices **I**

— — dans le ganglion .. **G**

Remarquez l'aspect varié des cellules nerveuses **N**.

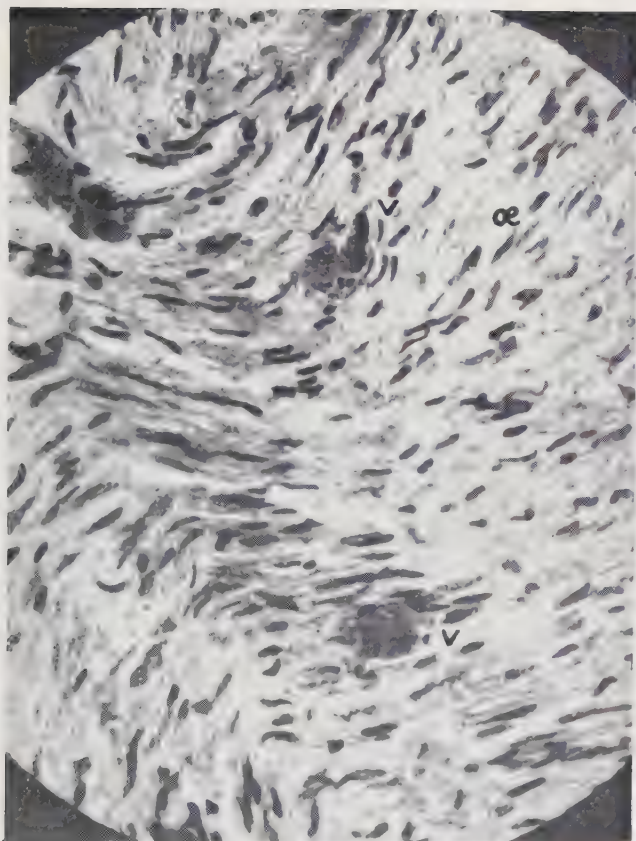
Certaines sont pâles (chromatolyse).

Certaines sont très sombres (hyperchromie).



N° 2. — *Même ganglion* (fort grossissement).

Coloration de Nissl.	
Aspect œdémateux	Oe
Congestion vasculaire	V
Altérations cellulaires.	
Cellule avec périphérisation du noyau et chromatolyse	1
Cellule en chromatolyse avec petites vacuoles et altérations du noyau	2
Cellules hyperchromiques	3



N° 3. — *Nerf pneumogastrique* section longitudinale.
 Coloration de Nissl.
 Vasodilatation intense V
 Aspect œdémateux Oe
 Gonflement des cellules de Schwann.

kinson en sont la preuve. Nous invoquerons également en faveur de l'origine encéphalique possible des lésions observées au cours du syndrome malin les faits observés récemment par notre Maître MARQUEZY : il a trouvé au cours de l'autopsie de deux enfants épileptiques, morts à la suite d'une crise ayant duré chez l'un deux heures, chez l'autre une heure, un état congestif et même hémorragique de tous les viscères sus et sous-diaphragmatiques.

En conclusion nous pouvons affirmer l'altération anatomiquement vérifiable du système autonome dans la diphtérie mortelle ; cette altération dans le cas par nous observé prédominait sur les ganglions sympathiques ; de nombreux faits plaident en faveur de la possibilité d'une atteinte plus diffuse. Quels que soient la modalité et le siège des lésions du système vaguesympathique, cette atteinte peut expliquer toutes les lésions trouvées à l'autopsie d'un diphtérique.

Même les lésions qu'on a pu croire dues à une localisation élective de la toxine, comme les hémorragies surrénales peuvent être réalisées par irritation du splanchnique.

Les faits cliniques tels que l'hypotension, les troubles du pouls et de la respiration, la pâleur cyanique dues à l'atonie capillaire généralisée relèvent directement de ce mécanisme.

La « fragilité vitale » des diphtériques qui meurent subitement à l'occasion d'un effort, d'un lever, d'une quinte de toux, rappelle la même fragilité vitale que l'on observe chez les animaux à qui on a lésé le sympathique ; les prendre dans leur cage, les fixer sur une table peut suffire à provoquer la mort (Reilly). N'est-ce pas parce que le système végétatif des diphtériques est touché que tous les facteurs accidentels jouent un rôle si important au cours de l'apparition et de l'évolution des différentes manifestations morbides ?

CHAPITRE QUATRIEME

MODE D'ACTION DES FACTEURS OCCASIONNELS DANS LE DETERMINISME DES PARALYSIES

ESSAI D'INTERPRETATION

Nous avons longuement insisté au point de vue clinique sur l'importance des facteurs occasionnels (maladies intercurrentes, chocs sériques) dans le déterminisme des paralysies.

Il peut être intéressant d'essayer d'en préciser le mécanisme.

Quatre hypothèses semblent susceptibles d'être envisagées :

1° *Baisse brutale de l'immunité antitoxique;*

2° *Dissociation d'un complexe toxine antitoxine avec fixation secondaire de la toxine;*

3° *Activation d'une combinaison primitivement atoxique (du type cryptotoxique);*

4° *Abaissement du seuil toxique pour un groupe cellulaire donné.*

1° BAISSSE BRUTALE DE L'IMMUNITE ANTITOXIQUE

Les variations du taux d'immunité au cours de la diphtérie ne doivent pas nous surprendre. L'immunité antidiphtérique est essentiellement instable ; de nombreux auteurs : ZLATOGOROFF, TUBIAZ, TIMBAL et NELIS, MEERSMAN et RENARD, F.-G. KOGIS et J.-D. CRAIGH, etc... ont étudié les variations de la réaction SCHICK sous l'influence de l'effort, des saisons, des maladies intercurrentes. Nous retiendrons surtout l'action de la scarlatine, qui positive, souvent, la réaction de SCHICK; ce fait explique peut-être la gravité de cette association.

Mais ce sont surtout les accidents sériques qui nous ont paru susceptibles d'influencer la courbe de l'immunité.

Nous avons déjà essayé plus haut (page 87) de préciser ce point. Il est permis de supposer qu'au moment de la formation des corps antisérums, si l'immunité spontanée n'est pas suffisante, si l'avidité

de l'antitoxine n'est pas très marquée, il peut y avoir résorption et fixation de la toxine; ceci ne joue peut-être que très peu lorsqu'il s'agit d'une maladie sérique du deuxième septénaire, ceci joue certainement davantage lorsqu'il s'agit d'une sensibilisation antérieure déterminant des accidents sériques précoces en pleine évolution de l'angine.

Il y aurait là un sujet d'étude clinique à approfondir à la lumière des travaux de VALLEE, Louis BAZY, REUBEN-KAHN, que nous avons signalés dans la précédente partie.

2° DISSOCIATION D'UN COMPLEXE TOXINE-ANTITOXINE

La baisse du taux de l'immunité ne peut pas expliquer à elle seule tous les cas de fixation toxique. Il faudrait pour cela admettre qu'au moment où il se produit une chute des antitoxines, il y a encore résorption toxique; ce n'est pas la règle. Il faut envisager la possibilité d'une dissociation d'un complexe toxine-antitoxine. Cette dissociation est parfaitement réalisable.

C'est un point sur lequel S. SCHMIDT est revenu à plusieurs reprises. En dehors de la toxine diphtérique, des faits analogues ont pu être observés. MADSEN et WALBAUM ont dissocié le complexe ricine-antiricine. MORGENROTH, CALMETTE et MASSOL ont vu des faits semblables pour d'autres toxines. Des mélanges toxine-antitoxine diphtériques, apparemment neutres, ont pu donner lieu chez l'animal à des paralysies tardives. Même on ne conçoit pas le pouvoir antigénique de mélanges toxine-antitoxine sans une libération lente de toxine : c'est là d'ailleurs un des dangers de cette méthode de vaccination.

On n'admet plus à l'heure actuelle les idées d'EHRlich faisant du mélange toxine antitoxine un complexe très solide. ARRHENNIUS et MADSEN considèrent qu'il s'agit d'une réaction réversible comme celle qui se fait entre un acide et une base faibles. S. SCHMIDT admet, d'autre part, qu'entre la toxine hyperactive et la toxine neutralisée il n'y a peut-être que des modifications insignifiantes. Il rappelle à ce sujet le peu de différence chimique qui existe entre un corps non toxique comme la choline et un poison comme la muscarine.

Peut-être même ne s'agit-il que d'une modification physique comme celle qui existe entre l'oxygène et l'ozone, entre le phosphore blanc et le phosphore rouge. En un mot, de très faibles modifications peuvent peut-être, suivant le sens où elles s'exercent, tantôt neutraliser la toxine, tantôt la libérer et l'activer. (SCHMIDT).

In vitro et *in vivo* on a pu réaliser cette dissociation capitale, pour expliquer certaines paralysies apparaissant à la suite de diphtéries peu graves et bien traitées.

In vitro la toxine est libérée d'un mélange primitivement neutre, toxine antitoxine par l'adjonction d'anatoxine qui fixe l'antitoxine (cette avidité de l'antitoxine pour les toxoïdes avait déjà été notée par EHRlich).

Ce déplacement par l'anatoxine peut être réalisé *in vivo*. DIMITRIJEWIC et SPETH ont montré que chez le cobaye, pri-

mitivement immunisé contre la diphtérie, on observe des lésions locales plus marquées à la suite d'injections de toxine lorsque simultanément à cette injection on administre une dose suffisante d'antitoxine. *In vitro* MADSEN et SCHMIDT ont montré que le mélange d'un sérum de faible titre antitoxique avec une dose L + devient neutre au bout d'un contact de 30 minutes, mais redevient toxique après un séjour de 24 heures à l'étuve.

MADSEN et DREYER ont montré que certains mélanges neutres par injections sous-cutanées sont mortels par voie intraveineuse. Certaines molécules toxiques insuffisamment « accrochées » par les antitoxines ont le temps d'être neutralisées en injections sous-cutanées; elles échappent à l'antitoxine et se fixent au contraire sur l'organisme si l'injection est faite par voie veineuse; la mort ne survient plus si avant l'injection intra-cardiaque on a soin de laisser la toxine et l'antitoxine en contact un temps au moins égal au temps de flocculation (1).

Nous pensons avoir réalisé plusieurs fois une dissociation toxine antitoxine chez l'animal, sous l'influence du choc. Nous nous sommes adressé pour cela au choc sérique chez l'animal préalablement sensibilisé. Malheureusement nous ne possédons qu'une expérimentation limitée.

Dans une première série d'expériences, nous avons sensibilisé 6 cobayes avec du sérum humain : 15 jours après, nous avons injecté à deux cobayes un mélange toxine antitoxine neutre (avec un léger excès d'antitoxine) : l'antitoxine était d'origine équine, aucun accident sur ces deux cobayes. Deux autres cobayes ont reçu par voie péritonéale du sérum humain, ces deux cobayes ont résisté au choc. Deux autres cobayes ont reçu la même dose de toxine antitoxine que les premiers avec, en plus, une injection intrapéritonéale de sérum humain. Un de ces cobayes est mort avec des lésions pouvant permettre d'affirmer la nature toxique des accidents.

Dans une autre série d'expériences, nous avons sensibilisé les cobayes avec du sérum équien, puis nous leur avons fait, 15 jours après, une injection de toxine-antitoxine telle que le mélange soit voisin de L 0. En même temps, nous provoquons un choc par injection intrapéritonéale de sérum. Les trois cobayes ainsi traités ont fait des accidents locaux assez importants, comme s'il y avait eu libération *in situ* de toxine. Des cobayes qui avaient reçu le même mélange toxine-antitoxine, mais qui n'avaient pas reçu de choc sérique, n'ont fait aucun accident.

Il ne s'agissait pas, dans le premier lot, de phénomènes d'Arthus, car des témoins injectés avec un mélange largement neutralisé n'ont pas fait d'accidents locaux, malgré la production d'un choc sérique.

Peut-on invoquer une dissociation toxine-antitoxine dans la production des accidents paralytiques? rien ne s'y oppose; en particulier, on peut se demander si ce n'est pas ce mécanisme qui intervient dans la production des paralysies précoces localisées qui se voient au moment des accidents sériques.

(1) Tous ces faits expliquent les écarts qu'il peut y avoir entre la méthode de RAMON et celle d'ERLICH pour le dosage de l'antitoxine.

3° ACTIVATION D'UNE COMBINAISON PRIMITIVEMENT ATOXIQUE

Il est vraisemblable que dans nos processus de défense contre les intoxications et en particulier contre la toxine diphtérique, en dehors de la protection spécifique de l'antitoxine active ou passive, il existe une protection non spécifique. Comme nous l'avons dit précédemment, nous pensons qu'au niveau du système nerveux des corps, les graisses phosphorées probablement, jouent un rôle d'arrêt dans les phénomènes d'intoxication.

Ainsi se trouve réalisé un complexe atoxique qui laisse lentement diffuser sa toxine, laquelle est en partie détruite et en partie se fixe sur les cellules ou les troncs nerveux (1).

Le fait qu'un facteur accidentel, choc ou maladie intercurrente puisse entraîner l'apparition d'une paralysie non plus lentement progressive, mais très rapidement généralisée, fait supposer qu'il peut y avoir brusquement dissociation du complexe atoxique. Il aurait été intéressant, comme nous l'avons déjà dit, d'expérimenter avec une cryptotoxine diphtérique.

Ceci fait partie d'un plan de travail que nous espérons pouvoir réaliser avec notre Maître TINEL. Avec lui nous avons déjà réalisé une série d'expérimentations qui montre la libération possible d'un corps toxique à partir d'un mélange primitivement inoffensif (2).

Bien que ces expérimentations aient été faites avec un complexe atoxique à base de strychnine (cet alcaloïde permettant de reconnaître aisément si la mort est bien sous sa dépendance), nous pensons que les conclusions qui s'en dégagent sont susceptibles de s'appliquer à certains faits observés au cours des paralysies diphtériques.

Mais, on est en droit de se demander si l'on est bien en présence d'une libération du produit toxique ou si les conditions expérimentales, les facteurs accidentels, n'interviennent plus tôt en rendant l'organisme sensible à des doses de toxine qui, en dehors de toute perturbation, seraient sans effet.

4° ABAISSEMENT DU SEUIL TOXIQUE

Toute une série de faits plaident en faveur d'une sensibilité momentanément accrue de l'organisme sous l'influence d'un événement extérieur, choc ou maladie intercurrente.

(1) « On peut supposer que la toxine qui ne se libère que lentement et d'une manière progressive de cette masse de lipoides peut ainsi se trouver facilement détruite par l'organisme ». (Guy LAROCHE).

(2) Nous nous sommes adressé à la cryptotoxine strychnique telle que VELLUZ a précisé son mode de préparation, à partir de l'oléate de soude. Après avoir vérifié chez les cobayes témoins la parfaite innocuité du mélange à des doses triples ou quadruples de la dose mortelle habituelle, nous avons injecté cette même cryptotoxine à des animaux chez qui nous avons essayé de dissocier le mélange. Nous avons obtenu la dissociation avec mort strychnique caractéristique :

- a) Par le choc peptonique;
- b) Par l'exposition prolongée au froid;
- c) Par l'asphyxie.

Tous ces facteurs n'intervenant jamais au point de mettre eux-mêmes la vie de l'animal en danger, comme en ont fait foi les animaux témoins. Il faut noter que malgré la proportion importante de résultats positifs, certains animaux n'ont jamais libéré leur strychnine, ce qui montre l'intervention d'un facteur personnel.

Les faits cliniques observés sont bien en faveur d'une telle conception. Les nerfs du voile dont la fonction n'était pas entravée par une quantité donnée de toxine, sont soudain paralysés à l'occasion d'un choc sérique ou d'une rougeole. Cette diphtérie moyennement grave devient maligne à l'occasion d'une scarlatine.

Expérimentalement, certains faits interviennent en faveur de cette conception,

F. ARLOING et L. THEVENOT essayèrent de traiter l'intoxication diphtérique expérimentale par le choc anaphylactique. Les résultats sont les suivants :

1° *Dose de toxine non mortelle* : le choc n'enraye pas les accidents locaux, même un des cobayes meurt le 11° jour.

2° *Dose mortelle de toxine.*

Fortes, les résultats sont les mêmes avec et sans choc anaphylactique.

Moyennes, un des cobayes survit, mais les autres meurent très vite, en 14 et 24 heures, alors que les témoins meurent en plus de 50 heures.

Faibles, le choc n'a pas d'action protectrice, la mort est plus rapide, elle a lieu en 18 heures au lieu de 3 jours.

Les auteurs rejettent l'action protectrice du choc; ils ajoutent même que *dans certains cas, le choc accélère la marche des accidents*. Ces faits sont complètement d'accord avec les idées que nous soutenons.

Par quel mécanisme la sensibilité est-elle accrue au moment du choc, nous l'ignorons. Personnellement, nous serions tenté de penser qu'au moment du choc il s'établit une modification de la perméabilité cellulaire qui laisse pénétrer à l'intérieur de la cellule des substances toxiques contre lesquelles elle se défendait jusqu'alors. Cette conception concorde bien avec le rôle réversible des chocs qui tantôt peuvent aider à la pénétration de toxine dans les cellules, et qui tantôt, au contraire, favorisent leur expulsion et leur atteinte par les antitoxines circulantes.

Il est très possible que ce soit une modification brusque du tonus végétatif qui vienne favoriser cette fixation toxique. A ce sujet, rappelons l'activité bien plus considérable des somnifères et anesthésiques chez les sujets vagotoniques : l'injection préalable d'ésérine permet d'abaisser très fortement la dose de toxique employée (1).

Il est très possible que la vagotomie habituelle au cours des accidents sériques (travaux de TINEL, SANTENOISE et LAURENT) joue un rôle dans l'apparition des paralysies.

Il est possible que l'atteinte sympathique par la toxine diphtérique soit à l'origine de ce déséquilibre végétatif et qu'elle joue un rôle capital dans les accidents brutaux de la diphtérie.

Qu'il s'agisse d'une baisse de l'immunité, de la libération d'une toxine primitivement neutralisée, ou de l'abaissement du seuil toxique, ces différentes conceptions doivent intervenir dans la thérapeutique des paralysies diphtériques.

(1) L'expérience suivante réalisée par TINEL et SANTENOISE en est une preuve : Un chien rendu fortement sympathicotonique supporte une dose mortelle de cyanure de potassium, mis en vagotomie par une injection de pilocarpine, il meurt instantanément.

Toutes ces hypothèses débordent d'ailleurs le cadre de la polynévrite diphtérique. Elles peuvent également s'appliquer aux différentes polynévrites. *Elles expliquent l'apparition d'accidents longtemps après la phase d'intoxication, les rechutes sans nouvelle intoxication. Elles expliquent également l'éclosion brutale de certains accidents sans aucun lien apparent avec l'affection.*

Ces hypothèses ont conduit notre Maître TINEL à une thérapeutique générale des manifestations hetero ou autotoxiques sur laquelle nous reviendrons à propos du traitement.

QUATRIÈME PARTIE

Thérapeutique
des Paralysies diphtériques

QUATRIEME PARTIE

TRAITEMENT DES PARALYSIES DIPHTERIQUES

ACTION DE LA SEROTHERAPIE

Nous ne pouvons ici envisager la question du traitement des paralysies diphtériques dans son entier. Nous étudierons seulement les points qui se rapportent à ce que nous avons vu précédemment sur le terrain clinique, biologique et expérimental.

Le problème est essentiellement l'opportunité de la sérothérapie lors de l'apparition des paralysies extensives.

HISTORIQUE DE LA SEROTHERAPIE DES PARALYSIES

COMBY, le défenseur de la sérothérapie dans les polynévrites diphtériques a résumé l'historique du problème dans son intervention à la Société Médicale des Hôpitaux en décembre 1934.

« Il y a près de trente-cinq ans que les premiers cas de guérison des paralysies diphtériques par la sérothérapie ont été publiés. Pour ma part, en mai 1903, j'avais fait paraître, dans les *Archives de Médecine des Enfants*, à l'occasion du Congrès tenu à Madrid, un mémoire intitulé : Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la diphtérie. On peut lire, à la page 269 :

« Les manifestations tardives de l'intoxication diphtérique et en particulier des paralysies relèvent-elles aussi de la diphtérie ? On a rapporté des observations concluantes en faveur du sérum. Mongour (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 15 août 1900) a vu deux enfants atteints de paralysie diphtérique guérir par le sérum. Un enfant, reçu dans mon service pour une paralysie diphtérique du voile palatin datant d'une semaine, a guéri en trois jours après deux injections

de 20 cc. de sérum. Ginestous (*Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux*, 12 octobre 1902) a rapporté un cas plus surprenant : une fillette de neuf ans, prise, à la suite de la diphtérie, d'une paralysie de l'accommodation et de la convergence datant de deux ans, a guéri complètement après deux injections de 10 cc. de sérum. Le docteur L. Morquio (*Rev. Méd. del Uruguay*, 1900) a guéri, en dix jours, par le sérum, un enfant de quatre ans et demi atteint de paralysie diphtérique bien nette. On devra donc recourir au sérum dans les paralysies diphtériques ; je conseille d'injecter une première dose de 20 cc., avec la ferme intention de la répéter une ou plusieurs fois dans les cas rebelles. »

En juillet 1904 (même revue, p. 111), dans un article intitulé « Paralysies diphtériques guéries par le sérum », je complétais ma documentation. Ed. Soulé (*Gaz. heb. de Bordeaux*, 24 mai 1903), a vu un garçon de cinq ans présentant un mois après la diphtérie : voix nasonnée, reflux des liquides par les narines, aphonie, strabisme, abatement, difficulté de la marche, etc., aggravation pendant quinze jours. Première injection de 10 c. c., amélioration au bout de trois jours; deuxième injection de 10 c. c. dix jours après; troisième de 5 c. c. Guérison.

Un garçon de trois ans et demi entre dans mon service le 26 mai 1903 pour paralysie diphtérique grave en voie de généralisation. Il sort guéri le 14 juin après cinq injections quotidiennes de sérum : 20 c. c. la première, 10 c. c. les quatre autres (60 c. c. en tout).

Une fillette de sept ans entre à l'hôpital le 9 février pour diphtérie : traitée par le sérum de Roux, elle sort guérie le 19 (dix jours après les injections). Le 1^{er} mars (trois semaines après) la paralysie du voile du palais la ramène à l'hôpital. Le 3 mars, injection de 20 c. c. de sérum; guérison, sortie définitive le 19 mars. Garçon de quatre ans neuf mois, paralysie tardive du voile du palais. Entré à l'hôpital pour angine diphtérique, il y a six semaines, il avait été traité par le sérum antidiphtérique. Guérison de la paralysie après une injection de 20 c. c.

Le 24 juin 1903, le docteur Mandras m'écrit de Fayl-Billot (Haute-Marne), au sujet d'une fillette de treize ans qu'il avait traitée pour une angine diphtérique par trois injections de sérum (20 c. c., 10 et 10 c. c.). Quinze jours après la guérison, paralysie du voile du palais et de l'accommodation; on la traite par la strychnine (3 milligrammes par jour pendant vingt jours); alors survient une paralysie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux. C'est à ce moment que notre confrère ayant eu à soigner quatre cas de paralysie diphtérique dont deux suivis de mort (sujets de deux et vingt ans), me demanda un avis par correspondance. Je réponds par retour du courrier de réinjecter le sérum. Ce qui fut fait aussitôt. La malade reçut 20 c. c. de sérum antidiphtérique les 26, 27 et 28 juin. Lettre du 15 août suivant : Je suis bien heureux de vous annoncer la guérison de ma petite malade, atteinte de paralysie diphtérique grave; et c'est grâce à votre autorité que j'ai pu vaincre la résistance des parents qui s'opposaient à de nouvelles injections de sérum, ayant entendu dire que la paralysie était occasionnée par ces injections. »

En août 1906, je publie 3 nouveaux cas de paralysie diphtérique guéris par le sérum de Roux (homme de cinquante ans, filles de quatorze ans et de quatre ans) : 80 c. c., 70 c. c. et 70 c. c. Entre

temps, mon élève Fr. Mourniac avait passé sa thèse (février 1905) : *Du traitement des paralysies diphtériques par les injections de sérum antidiphtérique*) contenant 18 observations favorables.

Le Dr Chambon (*Année Médicale de Caen*, mai 1905) avait obtenu par la sérothérapie 4 guérisons sur 5 cas de paralysie diphtérique tardive. Mon élève, le Dr Ch. Pillon (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1905, p. 37) publiait le cas suivant : fillette de vingt-huit mois, angine diphtérique méconnue, pas d'injection de sérum. Un mois plus tard, paralysie du voile du palais. Trois injections de 10 c. c., 5 c. c. Effet presque immédiat, guérison. L. Marquio (*Arch. Lat. de Pédiatria*, mai 1906) : paralysie diphtérique chez un enfant de trois ans, guérison après cinq injections dont une de 20 c. c. et quatre de 10 c. c. (en tout 60 cc.). ».

MONNIER-VINARD a défendu la cause du sérum à propos d'un cas de polynévrite tenace en 1930, à la Société Médicale des Hôpitaux. KOURILSKY en 1934, dans une Communication (qui justifia d'ailleurs l'intervention de COMBY, DEBRE et GRENET) plaide également en faveur de la sérothérapie, mais peut-être plus dans le but de prévenir de nouvelles résorptions toxiques que pour neutraliser la toxine déjà fixée.

LEREBOULLET défend surtout le traitement préventif des paralysies par sa technique de la sérothérapie précoce, intensive et prolongée. Il préconise également le sérum à titre curatif; toutes ses idées sont condensées dans la thèse de son élève BAGOT, parue en 1935. Celui-ci affirme que « la paralysie accident toxique nécessite donc l'emploi du sérum antitoxique ». Enfin, très récemment, DUFOURT (de Lyon) est revenu sur l'opportunité des injections de sérum au cours des paralysies. C'est encore à COMBY que nous empruntons les lignes suivantes, qui sont la conclusion logique de la question pour tous ceux qui croient à l'efficacité du sérum dans les paralysies diphtériques :

« Ceux qui repoussent d'une façon absolue et pour tous les cas la sérothérapie antidiphtérique dans les paralysies tardives assument une lourde responsabilité. Ils vont en effet, s'ils sont écoutés, enlever aux praticiens une arme efficace contre une des complications les plus redoutables de la diphtérie. En présence d'une paralysie diphtérique, tout médecin reste inquiet, angoissé, dans l'incertitude du dénouement. On ne sait jamais comment finira une paralysie vélo-palatine, même d'apparence bénigne; et tout médecin d'enfants a pu voir la mort terminer la scène. Ayant essayé, avec des chances diverses, la strychnine, l'électricité, les agents chimiques ou physiques, que restera-t-il au médecin? Que risquons-nous en employant les injections antidiphtériques, qui d'ailleurs ont fait largement leurs preuves d'innocuité et d'efficacité? Les accidents sériques, il est vrai, ne sont pas négligeables, mais ils ne menacent pas la vie comme les paralysies diphtériques; ils ne sauraient balancer les risques de syncope et de mort subite inhérents à ces dernières. Dans une question capitale, de vie ou de mort, l'abstention est inconcevable. Agissant rapidement, suivant la méthode des doses modérées et répétées, on aura tout fait pour sauver les malades et l'on ne pourra jamais être tenu responsable de l'issue fatale, si elle survient. ».

ETUDE CRITIQUE

a) DU POINT DE VUE CLINIQUE

Dans le nombre des observations que nous avons réunies, 29 cas ont été soumis à la sérothérapie; ces cas se résument de la façon suivante :

Dans trois cas il n'est pas possible de juger de l'action du sérum, celui-ci ayant été mis en œuvre trop tard.

Dans 13 cas les paralysies ont paru cesser d'évoluer après le début de la sérothérapie.

Dans 13 autres cas, les paralysies ont continué à s'étendre malgré le sérum.

Favorables, défavorables ou neutres, les observations *sont largement compensées par le nombre dix fois plus grand des cas qui spontanément se sont arrêtés d'évoluer ou au contraire se sont étendus.*

Il est évident que si l'on avait fait du sérum systématiquement dès l'apparition d'une paralysie du voile, les 90 observations de paralysies précoces et bénignes localisées au voile que nous avons rapportées, auraient pu être considérées comme autant de succès de la méthode. On objectera que, dans les autres cas où la paralysie fut grave ou étendue, on aurait peut-être limité l'extension et la gravité par une sérothérapie systématique. Nous n'en sommes pas certain, nous ne sommes même pas sûr que leur évolution n'aurait pas été aggravée du fait des accidents sériques. C'est d'ailleurs ce que nous avons pu observer dans l'observation N° 218.

Cependant le peu de cas de paralysies que nous avons personnellement soumis au sérum ne nous permet pas de nous élever *a priori* contre les observations de COMBY, SICARD, MORQUIO, MONNIER-VINARD, LEREBOUILLET, DUFLOURT, et tant d'autres cliniciens partisans de la sérothérapie.

Bien des facteurs interviennent pour empêcher de juger sainement de la valeur du traitement spécifique.

1° *L'impossibilité absolue où l'on se trouve pour établir un pronostic au cours d'une paralysie diphthérique, gêne pour interpréter la valeur d'une thérapeutique.*

Le caractère imprévisible de la date de régression, la rapidité habituelle de celle-ci dès qu'elle est commencée, font que les paralysies diphthériques (qui dans la grande majorité des cas guérissent spontanément) peuvent paraître avoir réagi favorablement à la sérothérapie (ou à toute autre thérapeutique). En présence d'une paralysie diphthérique extensive, il nous est impossible d'établir un pronostic et par suite de juger de la valeur de telle ou telle thérapeutique. L'opinion de GRENET semble sur ce point tout à fait formelle. « En réalité il est fort difficile de juger de l'action de la sérothérapie sur les paralysies; il en est qui entraînent la mort; mais les autres guérissent et finissent par guérir complètement en ne laissant de séquelles que d'une manière tout à fait exceptionnelle. Pour ma part lorsque j'ai pratiqué la sérothérapie, je n'ai pas eu l'impression de hâter la guérison; et dans les cas très graves, je n'ai pas empêché la mort par syncope. A la confiance de MARFAN, de COMBY, de

LEREBOULLET s'opposent les réserves de Jules RENAULT et l'opinion d'auteurs tels que DARRE, DEBRE, sans parler de la mienne propre. » GRENET, dans la Communication à la Société Médicale des Hôpitaux du 25 janvier 1935 fait avec raison remarquer que la majorité des améliorations mises sur le compte de la sérothérapie sont survenues aux environs du 50^e jour, date à laquelle il est fréquent et naturel de voir survenir une sédation de tous les phénomènes toxiques.

Si l'on reprend les observations de BAGOT, il y en a peu qui échappent à cette règle.

2° *Il est vraisemblable que dans un certain nombre de cas la sérothérapie a pu influencer favorablement d'une façon très réelle l'évolution des paralysies.*

Ou bien il s'agissait de *paralysies datant de plus de deux mois* pour lesquelles la production d'un choc sérique a pu agir favorablement; il s'est agi dans ce cas d'une *protéinothérapie non spécifique* telle que celle que l'on peut être tenté d'employer au cours de nombre de névraxites ou d'affections chroniques du système nerveux. A ce stade de paralysie ancienne il n'y a probablement plus de toxine dans l'organisme et il ne peut plus être question de neutralisation spécifique comme nous le signalions plus haut.

Ou bien il s'agissait de *paralysies plus récentes* dans lesquelles on était en droit de suspecter la persistance de toxine active et le petit choc protéinique de l'injection sérique libérait une certaine quantité de toxine qui se trouvait secondairement neutralisée par l'excès d'antitoxine circulante.

b) DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTAL

Les défenseurs de la Sérothérapie font remarquer, non sans quelque raison, que l'on ne peut pas conclure de ce qui se passe à la suite d'une injection de toxine à un animal de laboratoire, à ce qui se passe chez l'homme au cours de la résorption lente de toxine au niveau du pharynx.

Tous les essais de traitement des paralysies diphtériques expérimentales ont été vains, UHRY a magistralement montré dans sa thèse la limite des possibilités du sérum.

1) *10 heures après l'injection de la dose paralysante de toxine formolée, l'injection de sérum est inefficace pour prévenir l'apparition des paralysies.*

2) *Quand la paralysie est apparue son évolution n'est modifiée en rien par la sérothérapie.*

3) *Même associée à l'anesthésie générale au chloroforme, la sérothérapie ne donne aucun résultat* dans la paralysie expérimentale. (Ce fait est à opposer au résultat obtenu dans un cas sur le terrain clinique par MARCHAL.)

Ce sont là des faits expérimentaux indiscutables qui resteront longtemps les arguments les plus décisifs contre la sérothérapie des paralysies.

Un certain nombre de faits biologiques viennent à l'appui de cette action nulle du sérum dans les paralysies.

a) L'ANTITOXINE ÉQUINE, comme nous l'avons montré dans un chapitre antérieur, n'est vraisemblablement pas autre chose qu'une pseudo-globuline, une albumine peu diffusible, qui va se heurter aux

parois cellulaires qui dressent un mur entre l'antitoxine circulante et la toxine fixée. C'est un fait sur lequel BOKAY insiste avec raison, la toxine et l'antitoxine n'ont pas du tout les mêmes comportements : « *Résorption, Répartition, Destruction, Elimination se passent d'une façon totalement différente pour l'une et pour l'autre.* » Même injectée intra-cardiaque la toxine disparaît très rapidement du sérum pour se fixer sur les tissus (où il est d'ailleurs difficile de la mettre en évidence). L'antitoxine au contraire reste presque uniquement dans le sérum où elle est libre, facilement décelable.

Si nous prenons le tissu le plus facile à étudier, le sang, cette opposition est évidente, nous avons montré quelle était l'avidité du globule rouge pour la toxine, mais celui-ci ne renferme jamais d'antitoxine, même lorsque la teneur du sérum en antitoxine est considérable. (Un cheval dont le sérum renferme plus de 1.000 unités par c.c. a des globules totalement dépourvus de toute activité antitoxique.)

ARRHENIUS et MADSEN attribuent à l'antitoxine une formule beaucoup plus complexe et un poids moléculaire beaucoup plus élevé qu'à la toxine. L'un est une albumose, l'autre une pseudo-globuline. On conçoit que les parois cellulaires soient moins pénétrables à l'albumine (l'antitoxine), qu'à l'albumose (la toxine). Cependant on a pu invoquer pour défendre la sérothérapie qu'un gros excès d'antitoxine dans le sérum était peut-être susceptible de déplacer, d'appeler à elle, la toxine intra-cellulaire. Nous avons vu qu'*in vitro* un taux d'antitoxine assez élevé pouvait déplacer la toxine fixée sur les globules, mais ce n'est qu'une expérience *in vitro* et en pratique les cellules où se fixent la toxine sont moins accessibles à l'antitoxine que ne le sont les globules rouges.

Tout le problème (qui jusqu'alors semble être uniquement du domaine théorique) consisterait à trouver le moyen d'augmenter les possibilités de diffusion et de pénétration de l'antitoxine. Il serait peut-être intéressant de reprendre la question en combinant l'emploi du sérum avec une substance modifiant la perméabilité cellulaire comme l'a proposé Karl KUNDRALITZ. D'après lui, la théophylline, isomère de la théobromine, aurait cette propriété.

b) L'IMMUNITÉ CÉRÉBRALE semble être un leurre ; évidemment ne tiendront compte de cet argument que ceux qui admettent la possibilité de la fixation centrale.

L'injection de sérum sous la peau ne protège pas contre l'inoculation intra-cérébrale de toxine diphtérique ; on ne trouve pas d'antitoxine dans le cerveau ni dans le liquide céphalo rachidien ou à peine quelques traces. Il faut bien dire d'ailleurs que le sérum par voie intra-rachidienne n'a pas semblé donner de meilleur résultat que le sérum par voie sous-cutanée. Dans les deux sens joue la barrière méningée ; elle empêche d'une part les antitoxines du sérum de diffuser dans le liquide céphalo-rachidien et d'autre part elle empêche les antitoxines injectées dans le liquide céphalo-rachidien de parvenir jusqu'aux centres nerveux.

Certains auteurs, en particulier NIKITIN et PONOMAREV de Leningrad, ont proposé (1) le « pompage » en créant le vide dans la cavité rachidienne. Ils provoquent ainsi la transsudation du sérum

(1) Naturellement uniquement chez l'animal.

sanguin chargé d'antitoxine dans le tissu nerveux et le liquide céphalo-rachidien. On peut ainsi protéger un animal à qui on injecte dans le cerveau une dose mortelle de toxine diphtérique. Ce « pompage » ne peut être que du domaine de l'expérimentation ; l'œdème cérébral *a vacuo* qu'il provoque serait certainement plus nocif qu'utile.

L'immunité cérébrale est une chose fort complexe ; en effet si l'on injecte de l'anatoxine sous la peau d'un animal, son liquide céphalo-rachidien et son tissu cérébral ne renferment pas trace d'antitoxine alors que le sang en contient. Au contraire, si l'introduction de l'anatoxine a été faite par voie intra-rachidienne ou intra-cérébrale, le liquide céphalo-rachidien, le tissu cérébral renferment de l'antitoxine et même la circulation générale est plus riche en antitoxine que lors de la vaccination sous-cutanée.

Ces faits ont bien été vus par NIKITIN et PONOMAREV, par U. FRIEDMAN et W. ELKELES, ils sont à rapprocher de ce qu'ont observé MUTERMILCH et Mlle E. SALOMON à propos du tétanos. Malheureusement cette vaccination à point de départ cérébral ou rachidien ne peut être envisagée en pratique humaine.

c) *Il n'est pas certain que la toxine diphtérique soit encore à l'état de toxine (donc neutralisable) au moment des paralysies* (1). Notre opinion personnelle est cependant que tant que les paralysies sont en période d'accroissement il y a encore de la toxine (peut-être sous forme de crypto-toxine) mais le fait qu'on observe exceptionnellement les accidents après le 50^e jour (2) nous incite à penser qu'après cette date il ne peut plus être question en pratique de toxine ; elle a été détruite par l'organisme et seules subsistent les traces de son passage sous forme de paralysies plus ou moins tenaces. Il est aphysiologique de penser qu'une toxine (albumose étrangère) peut rester à l'état de toxine sans se transformer et se détruire dans l'organisme. Nous ne pensons pas que les guérisons obtenues par le sérum après le 50^e jour relèvent d'une neutralisation spécifique. Nous pensons plutôt qu'il s'agit dans ce cas comme nous en avons déjà émis l'hypothèse d'une protéinothérapie non spécifique. La très intéressante observation apportée par M. MONNIER VINARD concernant une paralysie diphtérique datant de 17 mois, rentre vraisemblablement dans cet ordre de faits. L'amélioration surprenante et immédiate obtenue par la sérothérapie ne nous semble pas pouvoir être attribuée à la neutralisation d'une toxine qui n'existait vraisemblablement plus à ce moment.

Cependant dans cette observation il existait encore des germes diphtériques dans la gorge du malade ; peut-on admettre qu'il y ait encore résorption toxique ? nous ne le pensons pas, ceci va à l'encontre de ce que nous savons de la présence d'antitoxine dans le sang des paralysies diphtériques, d'ailleurs MONNIER VINARD avait noté l'existence d'une réaction de SCHICK négative chez son malade. Il explique cette négativité par le fait que cette réaction fut rapidement suivie d'une injection de sérum thérapeutique. Nous avons noté au contraire plusieurs fois des réactions de SCHICK intensément positives

(1) La persistance du bacille diphtérique dans la gorge des paralysés est possible, mais elle est certainement exceptionnelle ; dans aucun cas de paralysie tardive extensive par nous observée, nous n'avons noté la persistance des germes diphtériques dans la gorge de nos malades.

(2) Ce délai doit sans doute être prolongé chez l'adulte.

bien que l'injection de la toxine ait été faite une heure avant l'injection d'une grosse dose de sérum antidiphthérique.

Pour admettre que la sérothérapie spécifique puisse avoir quelque chance de déplacer et de neutraliser la toxine fixée sur les centres nerveux, il faut encore qu'elle puisse survenir avant que cette toxine ne se soit épuisée en créant des paralysies.

COMBY, le défenseur de la sérothérapie, a rapporté deux cas de mort au cours de paralysies diphthériques traitées trop tardivement par le sérum. Il est vraisemblable que les lésions mortelles étaient déjà créées lorsque fut instituée la sérothérapie et qu'à dater de ce moment il n'y avait déjà plus de toxine à neutraliser ; nous ne sommes cependant pas persuadés qu'une sérothérapie plus précoce eut pu prévenir ces accidents.

*
**

CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

Nous ne saurions conseiller au cours des paralysies diphthériques l'emploi systématique de la sérothérapie, car si nous ne sommes pas sûr que dans un certain nombre de cas son action ait pu être heureuse, il y a une chose qui nous semble indubitable, c'est le fait que le choc sérique peut provoquer la libération de toxine et sa fixation secondaire sur le système nerveux. L'observation de notre Maître TINEL (page 89) et celle des auteurs roumains (page 90) nous met en garde contre le choc sérique. Sans aller chercher des cas aussi extrêmes et aussi rares il faut bien le dire, le fait que bien souvent les paralysies se soient étendues et prolongées malgré la sérothérapie et peut-être à cause d'elle, nous écarte de cette thérapeutique. Nous ne voulons pas mettre tous les cas malheureux de polynévrites sur le compte des accidents sériques, mais nous ne voulons pas non plus mettre toutes les guérisons obtenues dans les cas traités par le sérum sur le compte de celui-ci.

Quelle conduite logique faut-il donc avoir en présence d'une polynévrite diphthérique ? Si le malade a reçu une dose suffisante de sérum au moment de son angine, il n'est plus question pour nous de toucher au sérum : et cela dans aucun cas. Nous nous étions demandé au début de nos recherches s'il n'y aurait pas lieu de faire une nouvelle injection de sérum chez les sujets dont l'immunité tomberait trop rapidement après l'angine initiale. Dans un seul cas où l'immunité était tombée au-dessous du 10° d'unité antitoxique (Observation N° 218) nous avons essayé cette thérapeutique et avec quelle précaution ! Besredka, sérum purifié par électroosmose ; malgré cela nous avons eu des accidents sériques, bénins, mais suffisants, croyons-nous, pour entraîner une extension des paralysies. Paraplégique avant la reprise du sérum, le malade était quadriplégique après les accidents sériques.

Si le malade n'a pas reçu de sérum, l'angine étant passée inaperçue, le problème de la sérothérapie se pose. Or, à notre avis, une injection de sérum faite dans ces cas n'a souvent qu'un intérêt moral, car la dose de toxine fixée sur le système nerveux a presque toujours eu un pouvoir antigénique suffisant pour provoquer la formation suffisante d'antitoxine. UHRY l'a constaté chez ses cobayes, RUELLE très récemment est revenu sur cette question, nous même l'avons constaté

dans un cas de paralysie spontanée, GENGOU et COHEN ont même pu s'appuyer sur cet excès d'antitoxine diphtérique pour faire le diagnostic rétrospectif de la nature diphtérique d'une paralysie (1).

En résumé quelles que soient les conditions d'apparition de la paralysie, nous ne pensons pas que la sérothérapie puisse rendre un service quelconque aux polynévrites diphtérique en dehors des avantages et aussi des risques que comporte l'arme aveugle du choc. Cependant notre attitude en face du malade et de son entourage n'est pas seulement faite de logique et c'est malgré soi que l'on peut être amené à envisager la sérothérapie au cours d'une paralysie, nous recommanderons l'emploi de tous les procédés prophylactiques du choc sérique et en particulier l'emploi du sérum purifié par l'électroosmose. Il ne faut pas oublier cependant que si purifié que soit un sérum, la nature protéinique de l'antitoxine exposera toujours à des accidents d'intolérance. Est-ce à dire que notre position contre la sérothérapie est définitive ? Non s'il était trouvé une antitoxine aussi diffusible que l'est la toxine (2) ou s'il était trouvé un moyen d'augmenter comme le pense KARL KUNDRALITZ la perméabilité des cellules à l'antitoxine par une thérapeutique adjuvante. Alors la sérothérapie reprendrait ses droits, ses inconvénients étant compensés par des avantages certains.

On n'a guère le droit de s'attaquer à une doctrine que si l'on amène quelque chose pour la remplacer ; qu'avons-nous à proposer à la place de la sérothérapie ? Peu de chose ou même rien si nous faisons silence sur la thérapeutique symptomatique par la strychnine et l'ouabaïne (3).

Mais est-il besoin d'apporter quelque thérapeutique à une maladie dont l'évolution semble écrite d'avance du jour où la toxine a été fixée ? Cependant nous serions très tenté d'appliquer aux paralysies diphtériques la thérapeutique que nous avons vu appliquer avec tant de succès par notre Maître TINEL et sous son impulsion par notre Maître TIXIER aux polynévrites éthyliques (4). Cette thérapeutique découle d'ailleurs de la conception pathogénique que nous avons ébauchée plus haut et en particulier du rôle des chocs dans la fixation de la toxine sur le système nerveux.

TINEL a exposé ses idées thérapeutiques à la Société Médico-Psychologique, le 8 juin 1933, et dans un article de la *Pratique Médicale Française* de décembre 1934.

Il conseille l'emploi de la méthode antichoc : cette méthode consiste essentiellement dans l'injection de doses croissantes de

(1) Tout le monde s'accorde cependant pour faire du sérum dans les paralysies consécutives à une angine non traitée. Logiquement seules les maladies ayant un SCHICK positif devraient être soumis à la sérothérapie ; ces cas sont très exceptionnels ; nous n'en avons rencontré qu'un seul, postérieur d'ailleurs à la rédaction de ce travail.

(2) Peut-être l'antitoxine homologue humaine telle que celle réalisée par BAAR et BENEDICT est-elle plus diffusible et présente-t-elle plus d'affinité tissulaire que l'antitoxine équine, son essai dans la thérapeutique des paralysies serait à faire.

(3) Sans pouvoir émettre une opinion formelle sur la valeur de la thérapeutique par la strychnine, nous nous sommes permis depuis les travaux sur le traitement de l'intoxication barbiturique, l'emploi de doses très supérieures aux données classiques. Nous avons suivi en cela l'exemple de PAISSEAU. Dans plusieurs cas nous avons atteint 4 ctgr. pro die dont la moitié par voie intraveineuse.

(4) ABRAMI, Mme BERTRAND FONTAINE, WALLICH et FOUQUET ont pu enrayer par cette thérapeutique une polynevrite typhique grave.

chlorure de calcium à 10 % associés à de petites doses d'autohémothérapie et dans l'injection intradermique de très faibles quantités de peptone ou de venin de serpent.

« Si, comme je le crois, le mécanisme de ces accidents (polynévrite, asthme, eczéma) consiste souvent dans la fixation sur les centres nerveux de produits toxiques libérés à l'occasion d'un choc et si le rôle de traitement proposé ne consiste comme il est probable, qu'à obtenir par un choc atténué, une immunité temporaire, contre la possibilité d'autres chocs plus graves, on peut prévoir qu'une intervention trop active, une provocation de choc trop violent, pourrait au contraire être libérateur de toxine et accentuer la polynévrite au lieu de l'enrayer. C'est ce que nous avons observé dans quelques cas. »

Cette action inverse de celle attendue, d'une thérapeutique antichoc trop brutale, nous l'avons observée très nettement dans un cas; nous avons eu le grand tort de commencer la cure par 10 c³ de solution de chlorure de calcium à 20 % et 10 c³ d'autohémothérapie. Ces doses trop fortes déterminèrent un choc et une accentuation des paralysies.

Cet essai thérapeutique malheureux nous éloigna à tort d'une reprise de ces procédés.

En dehors de cette prophylaxie active suivant la méthode de TINEL, il y a toute une prophylaxie des paralysies diphtériques qu'il faut mettre en œuvre dès le début de l'angine (1).

Toute les fois que l'on aura à craindre des accidents sériques, toutes les fois qu'on est en présence d'un sujet sensibilisé ou d'un adulte il faudra employer un sérum aussi purifié que possible. L'emploi du sérum purifié diminue en proportions appréciables, nous a-t-il semblé (voir page 89), les paralysies précoces, mais il reste sans action sur l'apparition des paralysies tardives.

Enfin, les diphtériques restent longtemps en état d'équilibre instable jusqu'au 52^e jour à en croire GRENET et MÉZARD. Il semble que jusqu'à cette date, il y ait des réserves de toxine susceptibles de se fixer brutalement sur le système neuro-végétatif ou le sympathique. Le repos au lit, l'absence de toute fatigue, une alimentation légère, préviendront ou limiteront l'apparition des paralysies. Le nombre des paralysies graves et extensives que l'on voit survenir chez les sujets qui ont repris sur leur demande une activité aussitôt après leur diphtérie vient plaider en faveur d'une convalescence longtemps surveillée.

Nous ne voudrions pas passer sous silence les essais de thérapeutique spécifique faits en dehors de la sérothérapie.

Du point de vue théorique, les essais (faits par J. RENAULT et P.-P. LEVY) de traitements par les mélanges toxine-antitoxine hyperneutralisés sont extrêmement intéressants. Il est tentant d'envisager d'atteindre la toxine avec une antitoxine qui aurait abandonné son support protidique. Mais la chose est-elle possible ? On pouvait supposer qu'une toxine surchargée d'antitoxine serait capable de se fixer sur les centres nerveux en y amenant un excès d'anticorps. En dehors

(1) Nous laissons de côté la vaccination par l'anatoxine qui est du domaine de la prophylaxie générale de la diphtérie et non de la prophylaxie des paralysies ; cependant notre impression personnelle est qu'une diphtérie observée chez un vacciné s'accompagne peut-être plus rarement que les autres de paralysie. C'est probablement parce que un premier contact avec l'antigène a favorisé la défense antitoxique active.

de quelques cas heureux rapportés par CORBY dans sa thèse il ne semble pas que la méthode se soit beaucoup répandue.

Le traitement des paralysies par l'anatoxine a tenté plus d'un clinicien. LEREBoullet l'a abandonné après l'avoir essayé sans grand succès. CUSATELLI aurait été plus heureux. Notre ami René BIZE nous a rapporté deux cas de paralysies pour lesquelles il avait eu nettement l'impression d'une amélioration à la suite de l'emploi de l'anatoxine.

Comment expliquer les cas favorables ? Certainement il ne s'agit pas d'une action due à l'augmentation du taux des antitoxines actives, le sérum humain contenant un taux suffisant d'immunité au moment des paralysies pour n'avoir que faire de l'immunité créée par l'introduction d'un nouvel antigène sous la peau.

Peut-être, si action heureuse il y a, l'anatoxine, toxoïde éminemment avide, dissocie-t-elle à son profit le complexe système nerveux-toxine au même titre qu'il déplace l'antitoxine d'un complexe toxine antitoxine.

En terminant cet exposé thérapeutique des paralysies diphtériques, rappelons l'espoir que l'on pourrait peut-être mettre dans le sérum humain, l'antitoxine humaine étant plus diffusable, plus accessible aux tissus que l'antitoxine équine.

Mais à l'heure actuelle la thérapeutique spécifique de l'intoxication diphtérique marque un temps d'arrêt : on doit avouer que l'on en est au même point ou presque qu'au lendemain des découvertes de ROUX et de BEHRING.

C'est peut-être en cherchant les conclusions thérapeutiques, logiques qui découlent de l'atteinte du système neuro-végétatif par la toxine que l'on arrivera à diminuer la gravité des paralysies et surtout la mortalité au cours de la diphtérie.

CINQUIEME PARTIE

Observations cliniques

I. — Paralysies précoces

PARALYSIES PRECOCES BENIGNES

1° TER. César — 14 ans — N° 3

Le malade entré pour otite dans le service d'O.R.L. présente le 16 août 1931, une angine pseudomembraneuse banale, qui nécessite le transfert au pavillon de la diphtérie.

Le malade reçoit 81.000 unités de sérum Pasteur en 8 jours.

Onze jours après la première injection de sérum apparaissent des accidents sériques graves : érythème scarlatiniforme s'accompagnant de température.

En plein milieu de l'évolution des accidents sériques qui se prolongent apparaît le 15^e jour une paralysie vélopalatine. Celle-ci bien qu'assez intense n'aura qu'une durée assez limitée, une semaine au maximum. Le malade sort le 16 septembre complètement guéri.

INTÉRÊT : Paralysie vélopalatine précoce marquée, mais très courte apparue à la suite d'une angine sans signes de gravité à l'occasion d'accidents sériques intenses et prolongés.

2° COL. Ernest — 6 ans — N° 70

L'enfant, âgé de 6 ans, entre à l'hôpital du Bastion 29, le 6 mars 1934. Le début remonte à 2 jours.

A l'examen on trouve une grosse fausse membrane envahissant les deux amygdales. L'amygdale gauche, considérablement œdématisée, a l'aspect d'un phlegmon de l'amygdale.

L'enfant a présenté une abondante épistaxis la veille de son admission.

On fait 15.000 unités de sérum. Le lendemain, la fausse membrane s'est étendue et a pris un aspect grisâtre.

Il existe une adénopathie bilatérale, avec périadénite.

L'enfant est un peu gêné pour respirer.

Malgré ces symptômes, on ne pratique pas de nouvelle injection de sérum.

Le 10 mars (4^e jour d'hospitalisation) apparaît une paralysie du voile, qui restera d'ailleurs toujours assez discrète.

Le 31 mars (25^e jour), le malade peut sortir et ne nasonne presque plus.

Revu ultérieurement, l'enfant n'a présenté aucune paralysie.

Cet enfant a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques, uniquement pendant la période aiguë.

6 mars : avant sérum		moins de 1 unité
8 mars : —		moins de 5 plus de 1
15 mars : —		moins de 3 plus de 1

INTÉRÊT : Type de paralysie précoce et bénigne, au cours d'une angine grave surtout par l'extension des fausses membranes.

3° BOUR, Maurice — 13 ans — N° 71

Le malade entre au 3° jour de son angine. Il n'a jamais été vacciné contre la diphtérie. A l'examen on constate des fausses membranes nombreuses ayant recouvert les amygdales et le pilier antérieur gauche. Le jour de son entrée, 7 mars, le malade reçoit 30.000 unités de sérum Pasteur à 1.000 unités par c. c. Le lendemain on fait une nouvelle injection de 20.000 unités. En dehors de l'importance locale des fausses membranes, le malade ne présente pas de signes de malignité; une tension maxima inférieure à 10 commande cependant l'injection d'extrait surrénal. Le 13 mars, apparition d'une paralysie du voile avec rejet des liquides par le nez. Cette paralysie du voile sera complètement disparue le 5 avril.

Le malade sera revu le 5 juin. Près de trois mois après le début de la sérothérapie, il présente encore 1/10 d'unité antitoxique par c. c. de sérum.

INTÉRÊT : Paralysie vélopalatine précoce localisée à la suite d'une angine n'ayant d'autres signes de gravité que l'extension locale des fausses membranes.

4° MOR, Odette — 12 ans — N° 72

L'enfant, âgée de 12 ans, est amenée à l'hôpital du Bastion 29, le 8 mai 1934, avec le diagnostic d'angine diphtérique.

L'enfant vient d'un pensionnat où trois cas de diphtérie se sont déclarés les jours précédents.

Le début a été brutal, la température est à 40. L'examen de la gorge montre l'existence d'une fausse membrane prédominant sur l'amygdale droite; étant la brutalité du début et la haute température, on attend le résultat de l'ensemencement pour faire du sérum.

Le lendemain, la température est tombée à 38°. L'aspect de la gorge est absolument typique. L'état général n'est pas touché, il n'y a pas de signes d'intoxication.

On fait une injection de 20.000 unités de sérum. Sans que l'enfant ne présente à aucun moment de signes inquiétants, les fausses membranes s'étendent et persistent plusieurs jours, si bien que le 11 et le 13 juin, on renouvelle les injections de sérum, 20.000 puis 10.000 unités. Au total, l'enfant aura reçu 50.000 unités de sérum Pasteur.

Le 8° jour de la maladie apparaît une paralysie vélopalatine caractéristique, avec nasonnement et reflux des liquides par le nez. Cette paralysie va commencer à regresser au bout de quelques jours. Elle sera complètement disparue le 30 mai.

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des unités antitoxines.

8 mai avant sérum		plus de 1/30 moins de 1/10
10 mai		plus de 1 moins de 5
12 mai		plus de 1 moins de 5
15 mai		plus de 15
22 mai		plus de 3 moins de 5
30 mai		plus de 1 moins de 4

INTÉRÊT : Type de paralysie vélopalatine précoce, bénigne, survenue après une angine sans signes toxiques, mais avec fausses membranes tenaces.

5° WEB. Lucien — 18 ans — N° 73

Le malade entre à l'hôpital du Bastion le 23 mai 1935 pour angine diphthérique ayant débuté cinq jours auparavant.

Le 22 mai le malade avait reçu chez lui 12.000 unités de sérum anti-diphthérique. A son entrée, le malade présente une fausse membrane épaisse qui occupe toute l'amygdale droite, le pilier antérieur droit et qui déborde sur le voile et la luette et sur le côté gauche.

Il n'y a pas d'œdème, pas de fétidité, l'adénopathie est modérée. On injecte 30.000 unités de sérum.

Il s'agit d'une angine qui est grave par l'extension de la fausse membrane, mais qui ne présente aucun signe de malignité.

Cette fausse membrane persiste très étendue le lendemain, on fait 20.000 unités de sérum.

Le 25 mai il ne reste plus qu'un mince enduit blanchâtre.

Le 27 mai la gorge est normale, mais il y a quelques traces d'albumine dans les urines, et l'urée est à 0,50 par litre de sérum.

Le 30 mai (7^e jour) apparaît une légère paralysie du voile ne se traduisant que par du nasonnement sans reflux des liquides.

La paralysie vélopalatine persiste jusqu'au 16 juin, date du départ du malade.

Revu le 12 juillet, la paralysie du voile est presque totalement disparue.

Il n'y a pas de modification des réflexes, ni de troubles oculaires.

Ce malade a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques.

23 mai		plus de 1 unité moins de 3
26 mai		plus de 4 unités moins de 10
31 mai		plus de 4 unités
16 juin		plus de 1/10 moins de 1
12 juillet		plus de 1/10 moins de 1

INTÉRÊT : Paralysie précoce, bénigne, survenue après une angine grave par l'extension des fausses membranes sans autre signe de malignité.

6° CHA. René — 5 ans — N° 90 (1)

Angine diphthérique bénigne, entré à l'Hôpital des Enfants Malades, le 15 novembre 1935.

(1) Observation due à l'obligeance de M. le D^r Darré, médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

Traité par 40 c. c. de sérum ordinaire (12.000 unités) les deux premiers jours. Disparition des fausses membranes en 48 heures.

Pas de signes cardiaques, mais quelques traces d'albumine.

Le 20^e jour, éruption de rougeole; le même jour apparaît une paralysie du voile.

Cette paralysie du voile reste toujours assez peu accentuée, mais persistera jusqu'au 1^{er} janvier 1936.

INTÉRÊT : Paralysie du voile apparue à l'occasion d'une rougeole à la suite d'une angine bénigne.

PARALYSIES PRECOCES GRAVES

(ou mieux : paralysies
associées à des signes de gravité)

1^o DUR. Hélène. — 4 ans — N^o 134

L'enfant malade depuis le 5 mars, entre à l'hôpital Claude-Bernard le 7 mars 1935.

Tableau de diphtérie bénigne; injection de 20.000 unités de sérum antidiphtérique.

Le 8 mars, les fausses membranes se sont un peu étendues, mais elles se détachent facilement. Il n'y a aucun signe de malignité.

Le 10 mars, changement complet du tableau clinique.

On est en présence d'une diphtérie maligne; il y a une paralysie vélopalatine, du purpura, des hémorragies, des vomissements.

On refait 20.000 unités de sérum. Rien n'explique cette transformation subite d'une angine à peine sérieuse, en angine hypertoxique.

Tout s'éclaire le lendemain, devant l'apparition d'une éruption typique de scarlatine; la langue est caractéristique, la muqueuse bucco-pharyngée est rouge écarlate, les hémorragies intestinales surviennent et la mort a lieu dans la soirée du 12 mars.

L'AUTOPSIE a montré la présence de volumineuses adénopathies mésentériques; de la tuméfaction des plaques de Peyer; une piqueté hémorragique de la muqueuse intestinale et gastrique, ainsi que de toute la substance cérébrale; il y avait également des infarctus multiples du poumon.

INTÉRÊT : Angine diphtérique bénigne ayant pris brutalement l'aspect d'une angine hypertoxique à l'occasion d'une scarlatine. A l'autopsie, tableau congestif généralisé tel que celui que nous avons décrit au chapitre de la pathogénie du syndrome malin.

2^o VAR. Pierre — 16 ans — N^o 135

Le malade entre le 5 janvier 1936 à l'Hôpital Claude-Bernard pour diphtérie.

Le début remonte à la nuit du 31 décembre au 1^{er} janvier, où le malade a ressenti un peu de gêne à avaler.

Un médecin consulté trouve un double phlegmon de l'amygdale qu'il incise le vendredi 3 janvier. Il y aurait eu écoulement de pus.

On fait au malade une réaction de SCHICK à son entrée à l'hôpital, en même temps qu'on lui injecte 30.000 unités de sérum.

Le SCHICK sera malgré cela positif.

Le 6 janvier, la voix est indistincte, nasonnée.

A l'examen de la gorge, on constate une fausse membrane tapissant toute la gorge, les piliers, la luette, le voile et même le palais. La fausse membrane est grisâtre, hémorragique, adhérente. La muqueuse sous-jacente est très œdématisée.

Les adénopathies cervicales sont importantes, noyées dans une réaction œdémateuse de tout le cou.

Les narines laissent écouler un jetage muco purulent, les narines et la lèvre supérieure sont le siège d'érosions.

La fétidité est très marquée.

Le pouls est à 76 un peu irrégulier, la T. A. est à 11 - 8.

Des placards érythémateux apparaissent au niveau des genoux, des coudes et de la base du thorax. On refait 20.000 unités. Le 7 janvier, la fausse membrane ne s'est pas étendue, mais elle présente un aspect sphacélique; elle commence à se détacher sur le voile du palais.

Il existe une paralysie du voile indiscutable qui provoque le rejet des liquides par le nez. Les éruptions de la veille ont pris un caractère purpurique.

L'urée sanguine est à 0,96.

Il y a un peu d'albumine dans les urines qui renferment également des hématies et des cylindres. La T.A. est à 10 1/2 - 7 1/2. On refait 20.000 U.A.

Le 8 janvier, le malade a éliminé une partie des fausses membranes, tout le fond de la gorge présente un aspect hémorragique. L'œdème de la muqueuse, l'œdème du cou restent aussi intenses qu'au premier jour.

Les éruptions purpuriques sont de plus en plus marquées, chaque point de piqure est le siège d'une hématome. Le signe du lacet est positif.

La paralysie vélopalatine est toujours aussi nette. On refait 20.000 U. de sérum. On injecte également 1/4 de m/gr d'Ouabaine et dans la journée 8 milligr. de Strychnine.

La tension est à 10 - 7 1/2.

L'urée sanguine : 1 gr. 10.

Le 9 janvier le malade est pâle, fatigué, agité. La température est à 37,7. Le pouls à 50. Au niveau de la gorge, aspect sphacélique, avec peut-être diminution de la réaction œdémateuse.

La tension artérielle est à 9 1/2 - 5.

L'urée est à 1 gr. 29.

On continue l'Ouabaine, on injecte dans les veines 1 centigr. de strychnine, le pouls est à 45, de plus en plus irrégulier.

Le 10 janvier, même état de la gorge, persistance de la paralysie. A 8 h. 30, vomissements bilieux, quelques râles congestifs prédominant du côté gauche. Respiration de Stokes Adam. Lypothymies. Injection de caféine et d'ouabaine. On fait boire un peu de café au malade, mais tout reflue par le nez. Le pouls est imperceptible. La mort survient à 9 h. 30, alors que le malade a gardé toute sa connaissance.

Le taux des unités antitoxiques dans le sérum aussitôt avant la mort était compris entre 1 et 5 unités.

RÉSULTATS DE L'AUTOPSIE

Poumons violacés. *A droite*, parsemé de petites hémorragies. Gros infarctus à la face interne de la base. Petits infarctus disséminés dans le lobe supérieur. *A gauche* : quelques infarctus.

Foie 2.080 grammes, congestif, cardiaque, gorgé de sang.

Rate 225 grammes, congestive.

Rein : Rein droit, 220 grammes. *Rein gauche*, 225 grammes, congestifs avec suffusions hémorragiques au niveau de la capsule.

Cœur normal.

Thymus volumineux.

Cerveau : Congestion vasculaire.

Pancréas 120 grammes, hémorragique.

Mésentère : Tous les ganglions du mésentère sont gros, rouges, violacés, congestifs. Dans l'angle iléocécum agglomération d'une douzaine de ganglions tuméfiés.

Estomac : Muqueuse congestive, vascularisation intense.

Œsophage : Vaso-dilatation et congestion.

Duodénum hémorragique.

Intestin grêle : Toutes les tuniques du grêle sont rosées avec vascularisation très développée. En certains endroits, véritables suffusions hémorragiques. Plaques de Peyer très apparentes, congestives, gaufrées, en quantité considérable. Les follicules clos hérissent la fin de l'iléon. Colon hémorragique sur toute sa longueur.

Vessie normale.

La chaîne sympathique thoracique, le splanchnique et le pneumo-gastrique ont été prélevés et étudiés. (V. p. 155).

INTÉRÊT : Syndrôme malin typique ayant évolué en 5 jours, syncope terminale. A l'autopsie sont retrouvées avec une particulière netteté toutes les lésions que nous avons décrites au chapitre pathogénie comme relevant vraisemblablement d'une fixation de la toxine sur le système neuro-végétatif. Cette hypothèse se trouvant confirmée par le résultat de l'examen anatomopathologique. (V. p. 155).

3° FRE. Germaine — 29 ans — N° 136

La malade, sans profession, âgée de 29 ans, entre dans le service le 14 janvier 1936, pour *angine diphthérique*.

Début, dimanche 12 janvier. Brusque, par dysphagie intense, quelques courbatures. Il n'y a pas eu de vomissement. La veille, samedi 11 janvier, la malade était très bien et avait fait son travail, comme d'habitude.

Le lundi 13 janvier, 2^e jour de la maladie, la température est à 39,9. Il y a quelques points blancs sur les amygdales.

Le mardi 14 janvier, 3^e jour, la température est à 38,8. La maladie voit un médecin qui l'envoie à Claude-Bernard où elle entre dans la soirée.

On lui fait 50.000 unités de sérum Clin en 2 fois :

25.000 à 21 heures ; 25.000 à 5 heures le lendemain matin 15 janvier.

En outre extrait surrénal, solucamphe, gardénal.

Le prélèvement de la gorge est positif. L'urée sanguine est à 0,43.

Examen le 15 janvier, 4^e jour de maladie.

Gorge : envahie par des fausses membranes très cohérentes qui recouvrent les 2 amygdales, engainent la luette, remontent sur la voûte palatine,

s'étendent très en arrière et très bas sur la face postérieure du pharynx engainant le rebord gingival au niveau des dernières molaires.

A droite : La FM bombe en avant ; de couleur blanc verdâtre, elle commence à se détacher vers sa partie supérieure.

A gauche : La FM s'étend un peu plus haut sur la voûte, de couleur blanc crèmeux. Il n'y a pas de points hémorragiques et relativement peu d'œdème.

Entre 10 heures et midi, à la suite d'un lavage de gorge, 13 heures après la première injection de sérum, chute de la fausse-membrane du côté droit. La muqueuse apparaît congestive et tuméfiée.

Adénopathie considérable et surtout très nette à droite, avec périadénite importante des 2 côtés, prédominante à droite. Peu douloureuse. On note : une certaine difficulté à respirer, *du nasonnement*, mais pas de reflux par le nez.

Cœur normal TA 11 1/2 — 6 1/2.

Température 38°6, Pouls à 80.

Poumons normaux.

Foie et rate normaux.

Réflexes tendineux normaux.

Urines : traces d'albumine, hématies, cylindres granuleux.

Sang { tps de coagulation 8'
 { tps de saignement 3' 1/2
 { signe du lacet : 0

Hémoglobine : 90 — GR : 4.150 000	{ Polys neutres 75 % Moyens monos 8 % Grands monos 16 % Lymphos 1 %
GB : 12.400	

Urée sanguine : *Og.* 43.

Vers 13 heures : 25.000 unités de sérum.

Traitement : Extrait surrénal, strychnine 3 × 4 m/gr.

Antécédents : Mariée, pas d'enfant, pas de fausse-couche, bien réglée, jamais d'angine.

16 janvier. — *Gorge* : De gros débris de fausses membranes ont été rejetés depuis hier pendant les lavages. Cependant ce matin, la gorge en est encore envahie.

A droite, la FM s'est reformée, aussi étendue qu'hier matin, mais un peu moins épaisse. Elle est gris verdâtre, hémorragique au pôle supérieur et paraît prête à se détacher.

A gauche, même aspect qu'hier : Le pôle supérieur se détache, la couleur est gris verdâtre

La muqueuse semble moins œdématiée car on voit nettement entre les deux amygdales la *luelle*, volumineuse, totalement engainée par une épaisse fausse membrane verdâtre qui descend sur le fond du pharynx, envahit le rebord gingival et monte sur la voûte palatine au-dessus des amygdales.

L'haleine n'est pas fétide.

La malade nasonne, mais il n'y a pas de reflux par le nez. La respiration n'est pas très gênée, malgré l'obstruction pharyngée.

Adénopathie indolore a diminué. Le bas du visage est moins œdématié.

Cœur un peu sourd TA 10 1/2 - 7. Température 38 ° 3. Pouls un peu mou à 90.

Réflexes tendineux plutôt vifs.

Albuminurie : 0 gr. 25 au tube d'Esbach.

Urée sanguine : 0 gr. 37.

Examen du sang : serine 57,2 %;
globuline 31 %
Cholesterol 0 gr. 90.

Traitement : Extrait surrénal, strychnine 4 m/gr. × 3.

17 janvier. — *Gorge* commence à se nettoyer.

A gauche : La FM est presque entièrement tombée, la muqueuse sous-jacente apparaît rouge, tuméfiée.

A droite : La FM persiste au pôle supérieur de l'amygdale, remontant sur la voûte.

La luette est encore complètement engainée.

Le fond du pharynx reste encombré de fausses membranes prêtes à se décoller. Mais il y a moins d'œdème et l'isthme pharyngien paraît moins obstrué. Le respiration est plus facile.

Ce matin, 6^e jour de la maladie, *reflux des liquides par le nez*, pour la première fois. Voix très nasonnée.

L'état général est relativement bon, mais la pâleur est très marquée. La malade se plaint d'un point de côté permanent.

Cœur un peu sourd. T.A. 10 1/2 - 7. Température 38° 2. Pouls à 90.

Poumons : Quelques râles aux bases.

Foie légèrement hypertrophié.

Réflexes très vifs aux M.I. et aux M.S.

On note en outre une petite tache ecchymotique à la cuisse gauche, au niveau d'un point de piqûre et quelques points rouges aux points de frottement des draps sur les genoux.

Albumine : 0.

Traitement : Extrait surrénal, strychnine S. C., 3 fois 4 m/gr.

18 janvier : La malade n'a pas bien dormi. Elle est très pâle et se sent plus fatiguée que la veille.

Le point de côté a presque disparu.

La gorge se nettoie. Il persiste des îlots de F.M. sur les amygdales, notamment au pôle supérieur de l'amygdale droite.

La luette se dégage. La pointe est encore engainée, mais on aperçoit la muqueuse au niveau de sa base.

Dans le fond du pharynx, persistance de gros débris de fausse-membrane.

Reflux par le nez. La malade se pince le nez pour boire. Le voile est inerte.

Cœur sourd. T.A. un peu abaissée : 10 - 6 1/2. Température à 37° 5. Pouls mou, 72, un peu irrégulier.

On note plusieurs *taches ecchymotiques* aux derniers points de piqûre. Petites hémorragies de sang rouge après les selles d'apparence hémorroïdaires, bien que la malade n'ait jamais eu d'hémorroïdes.

Urines : Pas d'albumine. Hématies, leucocytes, cylindres granuleux.

Traitement : Extrait surrénal;

Strychnine S.C., 3 fois 4 m/gr.

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.

19 janvier : La malade est pâle.

Gorge : Continue à se nettoyer : Les amygdales et le fond du pharynx sont libres. La luette est dégagée sur sa face antérieure, la pointe reste engainée. Nasonnement ++. *Reflux* ++.

Cœur sourd. La T.A. se pince : 9 1/2 - 7. Température à 37° 7.

Pouls mou et irrégulier avec des pauses — 72 —

Foie déborde d'un travers de main le rebord costal.

Réflexes vifs, inchangés.

Pas de nouvelles taches ecchymotiques.

Albuminurie : 0 gr. 15.

Traitement : Extrait surrénal,

Strychnine S.C., 3×4 m/gr.

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr.

20 janvier : La malade dit avoir assez bien dormi, mais le moindre effort la fatigue. Ce matin, après le lavage de gorge, tendance syncopale et nausées.

Gorge nettoyée.

Nassonnement ++. *Reflux* plutôt moins marqué.

Cœur sourd, irrégulier. *Chute tensionnelle*, 8 - 6. Température, 38°.

Pouls ralenti, irrégulier, à 62.

Foie toujours un peu gros, indolore.

Réflexes vifs.

Urée sg : 0 gr. 90.

Albuminurie : 3 grammes.

Traitement : Extrait surrénal,

Strychnine S.C. : 3×4 m/gr.

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr.

21 janvier : Hier soir, vers 19 heures : un vomissement. Ce matin, vers 7 heures : Nouveau vomissement. La malade a mal dormi, elle se dit fatiguée, elle est très pâle, plombée, les traits tirés, le nez pincé.

Cœur mou, irrégulier. T.A. 8 - 6. Température à 38°. *Pouls* irrégulier à 62.

Respiration 18, avec, par moment, des inspirations plus profondes.

Foie débordant d'un travers de main, indolore.

Réflexes ++.

Albuminurie : 4 grammes.

Urée sanguine : 1 gramme.

Traitement : Persurrénal, 2 c.c. Réaction assez forte, pâleur, nausées.

Strychnine S.C. : 3 fois 4 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 centigramme;

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr.;

Caféine : 4 c.c.

On fait une épreuve de l'histamine. La papule apparaît deux minutes après l'injection, atteint son maximum en 10 minutes; elle disparaît au bout de 3 heures. Témoin à l'eau distillée = 0.

22 janvier : La malade a été très fatiguée toute la soirée, vomissant sans arrêt. Cette nuit, elle n'a pas vomi et a un peu dormi.

Ce matin, elle paraît mieux qu'hier matin, le visage est moins plombé, les traits plus reposés.

Nassonnement ++. *Reflux* diminue.

Cœur arythmique. T.A. remontée 10 - 6 $1/2$. Température 37°3. *Pouls* irrégulier, mou, moins lent : 72.

Réflexes vifs.

Albuminurie : 2 gr. 5.

Traitement : Persurrénal 2 c.c., malaise intense aussitôt après, pâleur, vomissements;

Strychnine S.C. : 3×4 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 centigramme $\times 2$;

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr. $\times 2$.

23 janvier : La malade est pâle, mais moins fatiguée. Hier, vers midi, vomissement peu important. Depuis, la malade n'a pas vomi: Elle a dormi de 16 heures à minuit et ensuite a somméillé par intervalles. *Plus de reflux* depuis hier soir. Nasonnement un peu diminué.

Cœur arythmique, mais assez bien frappé. T.A. : $8 \frac{1}{2}$ - 6. Température : 37° 1. Pouls petit, irrégulier : 84.

Respiration régulière : 18.

Foie déborde de 6 travers de doigt les fausses côtes.

Réflexes moins vifs.

Albuminurie : 1 gr. Urines rares, troubles.

Urée Sg. : 1 gr. 68.

Légère éruption sérique sur l'abdomen, 2 ou 3 papules légèrement prurigineuses.

Traitement : Persurrénale : 1 c.c., réactions moins vives;

Strychnine S.C. : 4×5 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 centigramme $\times 2$;

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr.

24 janvier : Hier, dans l'après-midi : Nausées, quelques vomissements. Elle a bien dormi cette nuit, et supporte mieux aujourd'hui le café au lait qui provoquait des nausées les jours précédents.

Gorge : Le muguet s'est étendu à la langue et à la voûte.

De nouveau léger reflux intermittent par le nez. Nasonnement persistant.

Cœur assez bien frappé, moins arythmique. T.A. $8 \frac{1}{2}$ - $5 \frac{1}{2}$.

Température : $37^{\circ}4$. Pouls beaucoup plus régulier : 84.

Respiration : 21, régulière, sans pause.

Foie débordant de 4 travers de doigt, sensible.

Réflexes tendineux beaucoup moins vifs.

Albuminurie : 0 gr. 50.

L'éruption sérique s'est bornée à 4 ou 5 papules, peu prurigineuses, encore visibles ce matin.

Traitement : Persurrénal : 1 c.c., peu de réaction; quelques nausées;

Strychnine S.C. : 4×5 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 centigramme le matin + $1/2$ centigramme le soir;

Ouabaine I.V. : $1/4$ m/gr.

Pendant l'injection de strychnine ouabaine, la malade présente quelques vertiges, puis cinq minutes après des nausées et des vomissements ayant duré environ 1 h. 30.

25 janvier : Depuis hier 13 heures, la malade n'a pas vomi, mais dans la soirée, elle a été prise d'arthralgies très vives.

Le genou gauche présente une petite hydarthrose ; les hanches, les épaules, les coudes sont également pris.

Le genou droit, les poignets, les chevilles sont indolores.

Les articulations sont chaudes, non tuméfiées, sauf le genou droit. L'éruption sérique a complètement disparu.

Gorge encombrée de muguet.

Reflux léger, intermittent.

Cœur sourd et irrégulier. T.A. : 8 1/2 - 6. Température : 37°8. *Pouls* à 90, irrégulier. *Respiration* : 21.

Foie moins sensible, paraît moins hypertrophié, débordant de 4 travers de doigt environ.

Réflexes : +.

Albuminurie : 1 gr. Urines plus abondantes, un peu plus claires.

Traitement : Persurrénal : 1 c.c ;

Strychnine S.C. : 4 × 5 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 centigramme × 2;

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.

26 janvier : La malade n'a pas beaucoup dormi cette nuit. Cependant elle ne paraît pas trop fatiguée. Elle est moins pâle, mais un peu somnolente. Pas de vomissements depuis hier, quelques nausées ce matin.

Gorge et bouche : Presque plus de muguet.

Reflux très modéré et intermittent. Température : 38°8. *Pouls* petit, irrégulier à 88.

Cœur sourd, plus arythmique qu'hier. T.A. : 9 - 6.

Les arthralgies persistent aux mêmes sièges qu'hier, mais moins vives. *Respiration* : 27, assez régulière.

Albuminurie : 2 grammes ; urée sanguine : 1,21.

Traitement : Strychnine S.C. : 4 × 5 milligrammes;

Strychnine I.V. : 1 centigramme;

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. ;

Persurrénal : 1 c.c. midi; 1/4 d'heure après, nausées puis vomissements assez abondants; + 1/2 c.c. dans la soirée.

27 janvier : La malade a un peu dormi cette nuit et se sent bien. Elle demande à manger.

La gorge est presque propre, un peu de muguet persiste. *La langue* est rouge et un peu sèche.

Léger reflux par le nez, nasonnement +.

Cœur moins arythmique et plutôt moins sourd. T.A. : 9 1/2 - 6. Température : 38°5. *Pouls* plus régulier et mieux frappé : 75.

Respiration : 27, très régulière.

Foie toujours hypertrophié, indolore.

Réflexes plus vifs qu'hier.

Albuminurie : 2,50.

Les arthralgies ont presque disparu. Le genou gauche est à peine sensible. Les épaules encore un peu douloureuses.

Traitement : Ouabaïne, 1/4 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 c./gr.;

Strychnine S.C. : 4 × 5 m/gr.

28 janvier : La malade est mieux. Elle n'a vomi, ni hier, ni ce matin et a bien dormi. *Langue sèche*.

Léger reflux intermittent par le nez.

Nasonnement : +.

Cœur arythmique, mou. T. A. 8 1/2 - 6.

Température : 38°4. *Pouls* un peu irrégulier, petit à 80.

Respiration régulière : 27.

Albuminurie : 3 gr. 50. *Cholesterol Sg* : 0,51 G.

Urée sanguine : 1,13 gr. *Sérine* : 54,5. *Globuline* : 24,3.

<i>Formule sanguine</i> Hg 75 GR 3.340.000 GB 30.000	}	Polysneutros	70 %
		Moyens monos	11 %
		Grands monos	17 %
		Monocytes	1 %
		Lymphos	2 %

Traitement : Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. ;

Strychnine I.V. : 1 c. gr. ;

Strychnine S.C. : 4×5 m/gr. ;

Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

29 janvier : La malade a bon aspect, les traits sont reposés. Elle a bien dormi cette nuit.

Gorge propre. Muguet presque disparu.

Reflux diminue, 2 ou 3 fois par jour seulement. *Nassonnement* moins marqué.

Cœur moins arythmique, assez bien frappé. *T.A.* : $8 \frac{1}{2}$ - 6. *Température* : $38^{\circ} 2$. *Pouls* petit, mais plus régulier : 78.

Réflexes vifs.

Babinski positif bilatéral : Extension des orteils avec éventail.

Traitement : Strychnine S.C. : 2×5 m/gr. ;

Strychnine I.V. : 1 c/gr. ;

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. ;

Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

30 janvier : La malade se sent bien, a bien dormi. Pas de vomissement.

Reflux : Une seule fois depuis 24 heures.

Nassonnement léger.

Cœur régulier, mieux frappé. *T.A.* 9-6.

Pouls régulier, mieux frappé. *Température* $37^{\circ} 4$.

Réflexes moins vifs. *Babinski bilatéral*.

On note de petites secousses tendineuses au niveau de l'index droit, visibles au niveau du tendon de l'extenseur sous la peau de la face dorsale de la main et de la face dorsale de l'avant-bras.

Albuminurie : 3 grammes.

Traitement : Strychnine S.C. : 2×5 m/gr. ;

Strychnine I.V. : 1 c/gr. ;

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. ;

Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

31 janvier : Bon état général, sommeil normal.

Gorge propre, langue humide. *Reflux* : 0. *Nassonnement* léger.

Cœur bien frappé, régulier : 80.

Pouls mieux frappé, régulier 80. *T.A.* 9-6. *Température* $37^{\circ} 9$.

Réflexes : *Babinski* plutôt moins net.

On note les mêmes secousses tendineuses qu'hier, plutôt moins fortes.

Albuminurie : 2 gr. 5. *Urée sanguine* : 0 gr. 87.

Traitement : Strychnine I.V. : 1 ctg ;

Strychnine S.C. : 10 m/gr. ;

Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. ;

Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

1^{er} février : Persistance de température aux environs de 38°. La malade tousse un peu. Rien à l'auscultation.

Cœur régulier. T.A. : 9 - 6.

Pouls régulier : 84.

Foie : Ne déborde plus que de deux travers de doigts.

Réflexes un peu vifs.

Albuminurie : 2 gr.

Traitement : Strychnine I.V. : 1 c/gr.;

Strychnine S.C. : 2×5 m/gr.;

Ouabaine I.V. : 1/4 m/gr.;

Surrénale : 1 c.c. $\times$ 2.

2 février : Gorge propre, langue humide.

Cœur régulier, bien frappé. T.A. : 9 1/2 - 6.

Pouls régulier. Température : 38°. La malade crache un peu.

Abdomen un peu ballonné. Plus de secousses musculaires. Réflexes inchangés.

Albuminurie : 8 grammes. (Même traitement).

3 février : La malade a bien dormi. Pour la première fois, on note un peu d'œdème malléolaire.

Cœur bien frappé. Pouls régulier. T.A. : 10-7.

Réflexes stationnaires. Babinski moins net.

Albuminurie : 3,75 gr.

Traitement : Persurrénal : 1 c.c. $\times$ 2;

Ouabaine I.V. : 1/4 m/gr.;

Strychnine S.C. : 2×5 m/gr.;

Strychnine I.V. : 1 c/gr. pendant l'injection, légère tendance à la contracture avec trimus passager.

4 février. — La malade tousse un peu. Légère expectoration. Rien à l'auscultation.

Cœur bien frappé. T.A. : 8 1/2 - 5 1/2. Pouls régulier à 84. Température : 38°1. Réflexes un peu vifs. Albuminurie : 3 gr. Hématies, cylindres granuleux.

Prise de sang	urée	0 gr. 60	
	cholestérol	0 »	71 %
	sérine	49 »	
	globuline	25 »	

Formule sanguine Hg 80. GR 5.070.000 GB 28.000	Poly neutro	78	%
	« cosnos	1	%
	Moyens monos	13	%
	Grands monos	4,5	%
	Monocytes	1	%
	Lymphocytes	2,5	%

Traitement : Strychnine S.C. : 2×5 m/gr.;

» I.V. : 0.01 gr.;

Ouabaine I.V. : 1/4 m/grs ;

Persurrénal : 1 c.c $\times$ 2.

3 février : Température 38°. Pouls bien frappé 78. Cœur régulier. T.A. : 10-6.

Albuminurie : 0,25.

Traitement : On cesse strychnine I.V. et ouabaïne 1 jour sur 2 ;
Strychnine S.C. : 2×5 m/gr ;
Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

6 février : La malade se sent mieux de jour en jour.

Cœur régulier, un peu sourd. T.A. : 10 1/2-7.

Température : 37° 7. Pouls bien frappé à 90.

Albuminurie : 0,50.

Traitement : Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr ;
Strychnine S.C. : 2×5 m/gr ;
Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

7 février : Température : 37° 5. Pouls à 90 régulier. Cœur : pour la 1^{re} fois galop à la pointe. T.A. : 10 1/2-5.

Réflexes : on ne trouve plus le Babinski.

Albuminurie : 0,50.

Traitement : Strychnine S.C. : 2×5 m/gr ;
Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$.

8 février : Température : 37°. Pouls régulier : 90. T.A. : 10-7. Cœur : persistance du galop.

Albuminurie : 1 gramme.

Traitement : Strychnine S.C. : 2×5 m/gr ;
Persurrénal : 1 c.c. $\times 2$;
Ouabaïne : 1/4 m/gr.

Immédiatement après la piqûre de strychnine et d'extrait surrénal du soir, la malade est soudain prise d'un malaise intense avec tremblement, vertiges, sursauts dès qu'on la touche ; tendance syncopale. L'interne de garde fait : ouabaïne I.V. 1/4 m/gr., la T.A. est à 10-8, caféine, adrénaline.

9 février : La malade a bien dormi et se sent mieux. Elle a bon aspect.

Cœur : galop plutôt moins net. T.A. : 10 1/2-8.

Réflexes : Assez vifs ; aucun sursaut musculaire.

Urée sanguine : 0,39. Albuminurie : 0,50.

Traitement : Suppression de l'extrait persurrénal ;
xxx gouttes d'adrénaline $\times 2$;
Strychnine S.C. : 2×5 m/gr.

10 février : Pas de nouveau malaise ; bon appétit, bon sommeil.

Cœur : Galop léger à la pointe. T.A. : 10 1/2-7 1/2.

Pouls : Régulier, 96. Température : 37° 6.

Foie : Gros, débordant de trois doigts le rebord costal indolore.

Réflexes : Vifs.

Albuminurie : 0,50.

Traitement : xxx gouttes d'adrénaline $\times 2$;
Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr. strychnine. S.C. 2×5 m/gr.

11 février : La malade va bien. Toux fréquente avec expectoration ; rien à l'auscultation.

Cœur : galop persistant. T.A. : 10 1/2-7. Pouls régulier : 90. Température à 37°.

Albuminurie : 0,25.

Vers midi sans aucune cause la malade fait un malaise : pâleur, vertiges,

tendances syncopale, nausées avec un petit vomissement. En quelques minutes tout rentre dans l'ordre, avec une piqure de caféine. Le poulx est resté bien frappé pendant le malaise.

Traitement : Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.;
Adrénaline : xxx gouttes;
Strychnine S.C. : 2×5 m/gr.;
Caféine.

12 février : La malade va bien et n'a eu aucun nouveau malaise, bon sommeil, bon appétit.

Cœur : Galop en régression. T.A. : 10 1/2-8. *Pouls* régulier à 96.

Albuminurie : 0,10.

Traitement : xxx gouttes d'adrénaline $\times 2$;
Strychnine : 2×5 m/gr.;
Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.

13 février : Cette nuit, la malade a fait un malaise assez intense avec pâleur; pouls filant à 150, tendance syncopale, vertiges.

Ce matin, la malade paraît fatiguée et un peu abattue, le teint est un peu plombé. La température est à 38° 7, le pouls à 90.

Cœur : Galop; bruits assourdis. T.A. : 11-8 1/2.

Albuminurie : 0,15.

HG	90 Polys neutros	84 %
Formule sanguine : GR	5.230.000 Moyens monos	12 %
GB	23.000 Grand monos	4 %

Traitement : Strychnine S.C. : 4×5 m/gr.;
xxx gouttes d'adrénaline $\times 2$;
Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.

14 février : La malade n'a pas mauvais aspect mais elle est fatiguée par une toux fréquente ramenant une expectoration muco purulente. La température est à 39°. Le pouls assez régulier à 90. Cœur très sourd. Le premier bruit à la pointe est presque éteint. Le galop est moins net, il existe un peu d'arythmie.

Réflexes : +.

Albuminurie : 0,15.

Traitement : xxx gouttes d'adrénaline $\times 2$;
Strychnine S.C. : 4×5 m/gr.;
Ouabaïne I.V. : 1/4 m/gr.

15 février : *Cœur* : Galop disparu. T.A. : 11-7. Tousse moins.

Pouls : Régulier, un peu mou à 84.

Albuminurie : 0,10.

Traitement : xxx gouttes adrénaline $\times 2$; strychnine S.C. : 4×5 m/gr.;
Ouabaïne : 1/4 m/gr.

16 février : Malade fatiguée, nausées assez fréquentes depuis hier matin.

Reflux par le nez depuis hier soir. Nasonnement : ++.

Cœur : Assez bien frappé; pas de galop. Pouls à 84. Réflexes moins vifs. *Albuminurie* : 0,10.

Traitement : xxx gr. d'adrénaline $\times 2$;
Ouabaïne I.V. 1/4 m/gr.

17 février : Malade très fatiguée, teint plombé. Reflux intermittent.

Nasonnement : ++. Réflexe du voile aboli, voile flasque. Respiration gênée, un peu irrégulière à 20.

Cœur sourd, arythmique. T.A. : 11-8. Pouls à 90 avec des pauses. Mydriase.

Depuis hier, engourdissement dans les M.S. et un peu dans les M.I.

Aux M.S. la malade sent qu'on la pince, mais sans sentir la douleur.

Au contraire hyperesthésie aux M.I.

Réflexes très diminués, presque abolis aux M.S.

Vomissement.

Urée sanguine : 0,47.

Dans l'après-midi, la malade est très fatiguée.

Le soir, la température monte à 40°.

Caféine à 17 heures et à 20 heures.

Vomissements continuels.

La respiration superficielle est entrecoupée de pauses et de soupirs.

Dans la soirée les vomissements persistent sans arrêt et la malade fait des syncopes successives malgré caféine, adrénaline, strychnine.

18 février : A 1 h. 50 du matin la malade est très fatiguée, on appelle l'interne de garde qui fait 1/4 m/gr. ouabaine intra-veineuse.

La T.A. est montée vers 2 heures à 13-9 1/2.

A 2 h. 25 la malade cesse de respirer. L'interne de garde fait de l'adrénaline intra-cardiaque et de la respiration artificielle sans résultats.

RESULTATS DE L'AUTOPSIE

Mésentère : Une vingtaine de ganglions rouges et congestifs.

Estomac : Muqueuse congestive, plaques hémorragiques, suffusions sanguines, peu de régions saines.

Intestin grêle : Suffusions hémorragiques du duodeno jejunum.

Gros intestin : Tous les degrés de la congestion depuis les simples arborisations jusqu'aux nappes hémorragiques.

Poumons : Œdème, congestion, quelques foyers d'infarctus.

Cœur : Deux plaques d'athérome sur l'aorte.

Cerveau : Rosé, vaso dilatation.

Foie : Très congestif.

Surrénales : Congestif et hémorragique.

Rein : Violacé à la coupe.

Résultats des dosages d'anti-toxine :

14 janvier 1936 :	avant sérum	plus de 1/10 ^e	moins de 1 unité
16 janvier 1936 :		plus de 1	moins de 5 unités
21 janvier 1936 :		plus de 1	moins de 5 unités
24 janvier 1936 :		plus de 1/10 ^e	moins de 1 unité
31 janvier 1936 :		plus de 1/10 ^e	moins de 1 unité
9 février 1936 :		plus de 1/10 ^e	moins de 1 unité

INTÉRÊT : Syndrome secondaire dont l'évolution s'est prolongée pendant plus d'un mois.

Paralysie précoce du voile avec reflux et nasonnement disparaissant presque complètement aux environs du 33^e jour.

Mort par syncope le 37^e jour.

A partir du 35^e jour, reprise de la paralysie du voile avec reflux et nasonnement. L'évolution n'a pas été assez prolongée pour que l'on puisse affirmer qu'il s'agissait d'une paralysie évoluant en 2 temps ; mais il semble bien dans ce cas, que la syncope terminale et la reprise de la paralysie du voile aient fait partie d'un même processus paralytique.

II. — Paralysies évoluant en deux temps (précoces puis tardives)

PARALYSIES LOCALISEES

1° SAV. Renée — 15 ans — N° 162

La malade entre au Bastion 29 le 21 mars, avec une angine diphtérique typique. Le début remonte à 5 jours, la fièvre, l'abattement, la dysphagie ont progressivement augmenté.

A l'entrée la malade présente des fausses membranes grisâtres de mauvais aspect. La luette est oédématisée.

La malade a eu des saignements de nez depuis quelques jours. Le diagnostic s'impose d'autant plus qu'un frère est hospitalisé pour diphtérie bénigne.

La malade reçoit le 31 mars et le 1^{er} avril 10.000 unités de sérum Pasteur. La gorge est complètement nettoyée le 3 avril. A aucun moment la malade n'a présenté de signes toxiques. C'est une *angine grave locale*.

Le 5 avril, accidents sériques légers. La malade sort le 14 avril, mais le 16 avril elle présente une paralysie du voile typique survenue le 17^e jour de la maladie, à l'occasion des fatigues de la reprise de la vie normale.

La malade rentre à nouveau à l'hôpital du Bastion 29 le 21 avril. Cette paralysie transitoire disparaît le 26 avril.

La malade rentre chez elle.

Le 30 mai, réapparition de la paralysie du voile avec rejet des liquides par le nez.

La malade est revue le 7 juin, la paralysie vélopalatine reste isolée. Pas de modification des réflexes.

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des antitoxines, à partir de l'apparition des paralysies. Elle s'est constamment maintenue entre 1/10^e et 1 unité.

INTÉRÊT : Paralysie vélopalatine évoluant en 2 temps à la suite d'une angine dont la seule gravité était locale, apparition de la paralysie à l'occasion des fatigues du départ de l'hôpital.

2° AN. Jeanne — 39 ans — N° 163

La malade entre le 9 avril 1934 pour une angine qu'elle soigne elle-même depuis 7 jours. L'extinction de la voix l'a amenée à consulter.

A son entrée elle présente une voix éteinte, mais il n'y a pas de tirage. L'examen de la gorge montre l'existence d'un envahissement complet de toute l'arrière-gorge par des fausses membranes grisâtres.

Le jour de son entrée la malade reçoit 50.000 unités de sérum Clin, elle en recevra autant le surlendemain. L'état cardiaque, la chute de la tension artérielle commandent l'injection d'Ouabaine et d'Extrait surrénal, des hémorragies apparaissent aux points de piqûres. Dès le 11 avril (10^e jour de la maladie), apparaît une paralysie du voile. Celle-ci va rester stationnaire malgré un état général grave ; syndrome secondaire avec tachycardie hypotension, albumine.

Ce n'est que vers le 20 avril que la voix éteinte va reprendre un peu de tonalité ; le 4 mai, la paralysie du voile est presque complètement disparue. La malade sort guérie en apparence le 12 mai. Mais dès la rentrée chez elle, elle est prise de nouveau d'une paralysie du voile beaucoup plus intense que celle qu'elle a présentée à l'Hôpital. Cette paralysie du voile reste localisée, il n'a pas été trouvé de modification des réflexes, ni de troubles de l'accommodation.

Le 1^{er} juin, la paralysie persiste. A cette date elle présente dans son sérum entre 1/10^e et 1 unité antitoxique.

INTÉRÊT : Angine maligne surtout par le retard apporté à son traitement. Paralysie du voile ayant évolué en deux temps. Paralysie précoce au 3^e jour de l'hospitalisation, paralysie tardive après le 40^e jour.

3^e CLO. — 26 ans — N^o 164

La malade entre le 17 novembre 1934 pour une angine à fausses membranes.

Début : le mercredi 14 novembre, par de la dysphagie et température élevée à 39°8.

A son entrée à Claude-Bernard on trouve une angine pseudomembraneuse bilatérale prédominant du côté gauche. On fait le soir même 20.000 unités de sérum P.E.O. et 15.000 le lendemain 18 novembre. Le prélèvement de gorge reste négatif.

Au 6^e jour de son entrée la gorge est complètement nettoyée.

La malade sort le 14^e jour, elle revient le 10 décembre (24^e jour) pour paralysie du voile avec reflux par le nez, cette paralysie est apparue le jour même de la sortie. Elle disparaît le 33^e jour, mais le 35^e jour se produit une reprise légère de la paralysie qui durera jusqu'au 10 janvier (54^e jour).

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des antitoxines.

17 novembre avant le sérum :	moins de 1/30 d'unité antitoxique
21 novembre	moins de 5 plus de 1 unité antitoxique
24 novembre	moins de 5 plus de 1 unité antitoxique
28 novembre	moins de 1 plus de 1/10 ^e d'unité antitoxique
10 décembre	moins de 1 plus de 1/10 ^e d'unité antitoxique
26 décembre	moins de 1 plus de 1/10 ^e d'unité antitoxique

INTÉRÊT : Angine avec prélèvement négatif, dont la nature diphtérique a été prouvée par l'apparition de paralysies.

Première paralysie du voile apparue à l'occasion des fatigues de la sortie de l'hôpital. Deuxième paralysie au 35^e jour.

PARALYSIES EXTENSIVES

1° HAB. Janine — 7 ans — N° 190

La malade présente depuis 3 jours une angine soignée chez elle, elle entre à l'Hôpital Trousseau le 1^{er} septembre 1931. Elle présente alors une fausse membrane extrêmement étendue, reposant sur des amygdales œdématisées ;

Le tableau est celui d'une angine surtout par l'état local. La malade va recevoir en 8 jours un litre de sérum de ROUX.

Malgré cette sérothérapie intensive et prolongée, la malade présente un syndrome secondaire typique, à dater du cinquième jour; le neuvième jour apparaît une paralysie vélopalatine avec reflux des liquides par le nez.

Jusqu'au 25 septembre, vont persister des troubles cardiaques ; pendant ce temps la paralysie vélopalatine reste très marquée.

Depuis le 14 septembre on note une diminution des réflexes achilléens et rotuliens ; mais à aucun moment, on observe réellement de signes de paralysie des membres inférieurs.

Le 29 septembre apparaît une paralysie marquée de l'accommodation. Finalement la guérison surviendra sans autre manifestation paralytique.

Un mois après le début de la maladie le sérum de la malade renfermait entre 1 et 10 unités antitoxiques (dosage effectué par les soins de M. Ramon).

INTÉRÊT : Paralysie vélopalatine précoce, mais d'apparition postérieure au syndrome secondaire (4 jours après). Paralysie tardive localisée à l'accommodation.

2° MUS. Marie — 16 ans — N° 208

Malade traitée à l'hôpital Claude-Bernard du 25 novembre 1933 (3^e jour de la maladie) jusqu'au 15 décembre. Angine grave avec grosse fausses membranes, adénopathie. La malade a reçu 410 c/3 de sérum (123.000 unités). Précocement apparition d'une paralysie du voile. La malade nasonne dès le 29 novembre, la paralysie s'aggrave le 5 décembre jour des accidents sériques; rejet par le nez.

La malade sort de Claude-Bernard le 15 décembre, mais la recrudescence de la paralysie du voile au bout de quelques jours et l'apparition de troubles de la vision la ramène à l'hôpital le 10 janvier 1934. Au Bastion 29 on constate une paralysie du voile qui persistera jusqu'au 28 janvier et une paralysie de l'œil qui disparaît le 20 janvier. On fait le 16 janvier 1934 un dosage d'unités antitoxiques (soit 6 semaines après la dernière injection de sérum). La malade présente encore 10 unités antitoxiques par cc.

INTÉRÊT : Paralysie précoce localisée après angine grave, 2^e paralysie justifiant une nouvelle hospitalisation reste limitée au voile et à l'œil, présence tardive de 10 unités antitoxiques.

3° SIM. Louis — 43 ans — N° 218

Le malade vient consulter le 24 février pour une angine apparue le 18 février. Le début a été marqué par de la dysphagie et de la douleur.

Le 24 février on constate la présence de fausses membranes grisâtres, bilatérales, engainant la luette. La gorge a un aspect hémorragique. Dès son entrée le malade nasonne. Les adénites cervicales sont très importantes. La t° est à 38,6, le pouls régulier ; la tension est à 12,5-7. Le prëlèvement est positif.

Le jour de l'entrée le malade reçoit 40.000 unités de sérum Clin. Le 27 février les fausses membranes ont meilleur aspect. L'adénite est moins importante mais la paralysie du voile est complète avec reflux gênant l'alimentation. Il n'y a pas de modification des réflexes rotuliens et achilléens. Le 1^{er} mars les fausses membranes sont moins étendues. Peut-être y a-t-il un peu de fatigue à la lecture mais pas de signes objectifs d'atteinte oculaire. Le malade reçoit des doses progressives de strychnine. Le 2 mars les fausses membranes persistent encore, à droite et sur le bord de la luette. Le 4 mars, éruption sérique généralisée prurigineuse, maximum aux points de piqure. L'azotémie se est à 0,50. Le 5 mars l'éruption sérique est disparue. Il persiste un peu d'œdème palpébral. La paralysie du voile est sans changement, mais apparaît la paralysie de l'accommodation (15^e jour de la maladie). L'état est stationnaire jusqu'au 15 mars où on note une paralysie vélopalatine intense et surtout une paralysie totale de l'accommodation ; la lecture est devenue presque impossible.

Le 22 mars (32^e jour) la paralysie de l'accommodation est absolue. Le 1^{er} avril on cesse la strychnine, le malade a reçu 20 centigrammes en un mois. Le 15 avril, apparition de troubles des réflexes ; il y a diminution, mais non abolition des achilléens, rotuliens et olécraniens. Le 18 avril la force musculaire est diminuée au niveau des jambes ; un peu de gêne au niveau des membres supérieurs. Il y a perte du sens de la position du gros orteil, il y a une hypoesthésie prédominant sur le segment distal des membres. La malade marche encore très bien.

Devant les signes menaçants de polynévrite des membres inférieurs, nous voulons essayer le traitement antipolynévritique de Tinel. Mais alors que celui-ci recommande une progression lente, nous avons le tort de commencer par des doses massives : 10 c³ de chlorure de calcium à 20 % et 10 c³ d'autohémothérapie. Le résultat ne se fait pas attendre, le lendemain les paralysies se sont étendues, les réflexes sont abolis, le malade ne tient plus debout.

Le 21 avril, devant l'extension des paralysies, devant l'existence d'une réaction de Schick positive, on refait au malade 40.000 unités de sérum Clin. Le lendemain apparition d'une éruption sérique avec plaques prurigineuses sur l'abdomen. Le 24 avril (65^e jour) la paralysie s'est encore aggravée, le malade ne peut plus se boutonner. Aux membres inférieurs et supérieurs on constate une diminution de la force musculaire prédominant nettement sur les raccourcisseurs. Tous les réflexes tendineux sont abolis sauf le stylo radial gauche. Les réflexes cutanés, abdominaux et crémastériens sont abolis. Le réflexe cutané abdominal persiste ainsi que les réflexes pilo-moteurs. Le 30 avril (71^e jour) l'état est stationnaire, des douleurs apparaissent à la pression des masses musculaires. Le 9 mai (80^e jour), la paralysie vélopalatine et oculaire s'améliore, mais le malade est complètement immobilisé dans son lit. Il ne peut s'asseoir, mais il reste assis si on l'aide. Il est incapable de décoller le talon du plan du lit.

L'examen montre :

a) *Troubles moteurs*

Membres inférieurs. — L'extension et la flexion du pied sur la jambe,

l'extension et la flexion de la cuisse sur le bassin sont presque impossibles mais ce sont surtout les raccourcisseurs qui sont touchés.

Tronc. — L'extension sur le bassin est bonne, la flexion est mauvaise.

Membres inférieurs. — La flexion des doigts est conservée, mais la flexion du poignet et de l'avant-bras est très diminuée. L'extension des 2^e et 3^e phalanges est mauvaise, l'extension de la première phalange est bonne, celle du poignet est assez bonne. L'extension de l'avant-bras est bonne. Les mouvements d'opposition du pouce sont nuls.

En résumé : Diminution presque généralisée de la force musculaire; les troubles prédominent sur les raccourcisseurs et surtout à droite. L'Hypotonie musculaire est prédominante au niveau du quadriceps et du soléaire.

b) *Troubles réflexes*

Abolition de tous les réflexes tendineux et cutanés.

c) *Troubles sensitifs*

Les troubles de la sensibilité profonde s'observent dans tous les territoires. Il y a absence de discernement au tact et à la piqure, surtout au niveau du dos du pied et des orteils. Les masses musculaires sont douloureuses.

Le 12 mai on fait une ponction lombaire qui se montre absolument normale comme albumine (0,20), éléments leucocytaires et benjoin.

Le 15 mai (86^e jour) l'atrophie musculaire est manifeste au niveau du deltoïde et de l'éminence thenar. La paralysie vélopalatine s'améliore. Il n'y a plus de reflux des liquides.

Le 23 mai (94^e jour) la lecture est redevenue possible, les mouvements volontaires sont réapparus. Le malade ne peut pas encore tenir sa cuillère, mais il peut porter la main à la bouche.

Le 30 mai (101^e jour) le malade décole le talon du plan du lit, l'atrophie musculaire se généralise prédominant aux deltoïdes, à l'éminence thenar et aux espaces interosseux.

Le 1^{er} juin l'examen de la motricité montre une amélioration au niveau des membres supérieurs surtout à gauche. L'opposition du pouce est encore très mauvaise, le malade ne peut serrer un papier.

Aux membres inférieurs l'amélioration prédomine également à gauche. Les réflexes sont toujours abolis.

Le 5 juin M. MATHIEU de la Salpêtrière, pratique un examen électrique; il résume ainsi ses observations :

« Au niveau des membres supérieurs il existe nettement de la lenteur
« au niveau de tous les muscles de la main qui restent excitables par le
« nerf. Les autres muscles du membre supérieur sont vifs avec une amplitude un peu faible. »

« Au niveau des membres inférieurs : diminution de l'amplitude avec
« très légère lenteur au niveau des muscles des loges antérieures et postérieures des cuisses. Lenteur plus accentuée au niveau des muscles innervés
« par les nerfs sciatiques poplités internes et externes.

« Les muscles de la face sont vifs...

« En résumé R.D. partielle de bon pronostic diffuse au niveau des membres et surtout accentuée au niveau des extrémités. »

Le 8 juin le malade peut se nourrir seul mais la station debout reste impossible.

Aux membres inférieurs : les mouvements d'extension sont revenus, les mouvements de flexion restent très diminués. L'adduction est bonne.

Aux membres supérieurs : extension et flexion se font presque normale-

ment, mieux à gauche qu'à droite. Les réflexes restent abolis. Les troubles sensitifs sont très diminués.

Le malade est passé à l'Hôpital La Rochefoucauld, dans le service du D^r TINEL qui veut bien prendre notre malade après la fermeture du Bastion 29. Sans nouvelle thérapeutique l'amélioration se fait extrêmement vite. Le 6 juillet le malade peut sortir définitivement guéri.

Le malade a été suivi pendant 138 jours au point de vue dosage des antitoxines (voir courbe page N° 104).

24 février	avant sérum		moins de 1/30 ^e	d'unité
3 mars		plus de 1	moins de 5	unités
6 mars		plus de 1/10 ^e	moins de 1	unité
20 avril		plus de 1/10 ^e	moins de 1	unité
24 avril	après sérum	plus de 1	moins de 5	unités
27 avril		plus de 1	moins de 5	unités
1 ^{er} mai		plus de 1/10 ^e	moins de 1	unité
6 mai		plus de 1/10 ^e	moins de 1	unité
16 mai		plus de 1/10 ^e		
2 juin			moins de 1/30 ^e	d'unité
5 juillet		plus de 1/30 ^e	moins de 1/10 ^e	d'unité

INTÉRÊT : Angine maligne suivie de paralysie généralisée ayant toujours respecté le phrénique et le pneumogastrique. Echec de la sérothérapie qui semblait pourtant spécialement indiquée étant donné la chute rapide du pouvoir antitoxique du sérum.

4° Henri Ch. — 42 ans — N° 219

Le malade entre à l'hôpital du Bastion 29 le 11 avril pour paralysie du voile.

La maladie a commencé le 15 février. Le malade a présenté une angine pour laquelle son Médecin a injecté 20 c³ de sérum (6.000 unités). Tous les signes locaux ont disparu en 10 jours.

Le 20 février est apparu un léger nasonnement compliqué de reflux des aliments le 28 février. Le malade consulte à la Pitié où on lui fait prendre pendant un mois des pilules de strychnine. Le 9 avril, soit près de 50 jours après le début de l'angine, le malade présente à nouveau mal à la gorge ; il entre à la Pitié. Devant la persistance de la paralysie du voile et devant la persistance de bacilles de Lœffler dans la gorge on refait au malade 3 injections de 30 c³ de sérum antidiphthérique. Le malade est dirigé sur le Bastion 29. A son entrée on constate une paralysie vélo-palatine mais l'absence de toute angine. L'examen et l'interrogatoire permettent en plus de mettre en évidence une paralysie oculaire apparue avant l'hospitalisation du malade à la Pitié. Cette paralysie se traduit par une fatigabilité à la lecture, une inégalité pupillaire. A un moment le malade a présenté de la diplopie. Il n'y a aucun signe polynévritique au niveau des bras et des jambes.

L'examen est négatif par ailleurs en dehors de quelques signes discrets d'aortite. L'ensemencement fait au Bastion est négatif.

Le 16 avril apparaissent des accidents sériques extrêmement marqués : éruption, arthralgie, fièvre.

A la suite de ces accidents sériques apparaissent dès le lendemain des fourmillements dans les jambes et dans les membres supérieurs ; les mouvements actifs sont complètement impossibles. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité profonde ou superficielle.

Le 21 avril les fourmillements s'atténuent aux jambes et la force revient aux mains ; le 22 avril la marche est toujours impossible. Le 25 avril il y a régression manifeste du nasonnement et de la polynévrite des membres inférieurs. Les réflexes des membres ont été affaiblis mais jamais complètement disparus.

INTÉRÊT : Paralyse du voile traitée très tardivement par le sérum ; cette paralysie ne s'était accompagnée jusqu'au 9 avril que d'une légère atteinte oculaire. A l'occasion des accidents sériques, apparition de signes polynévritiques, sensitifs et moteurs, fugaces mais indiscutables.

Le caractère transitoire et discret de ces signes polynévritiques peut s'expliquer par leur date d'apparition extrêmement tardive (60^e jour). Il est absolument exceptionnel de voir une polynévrite des membres attendre cette date pour se manifester ; il est vraisemblable qu'elle ne serait jamais apparue sans le choc sérique.

5^e GOU. Maurice — 19 ans — N^o 220

Le malade aurait d'abord eu une angine phlegmoneuse soignée en ville, les fausses membranes ne seraient apparues qu'au bout de 2 jours. Il reçoit le 4^e, 5^e et 6^e jour des injections de sérum représentant un total de 48.000 U.A. de sérum Pasteur ordinaire. La paralysie vélopalatine a débuté le 3^e jour.

Le malade entre à l'hôpital Claude-Bernard le 5 novembre 1934 (10^e jour de la maladie) pour paralysie du voile et accidents sériques. La gorge est complètement nettoyée, les prélèvements sont négatifs.

<i>Urines :</i> Albumine	5 gr.
<i>Sang :</i> Urée	1,14
Sérine	28,4
Globuline	37.
Index lipoalbuminique	11,5

Le 20^e jour, la paralysie vélopalatine est en régression mais le cœur est sourd, tachycardique, la tension artérielle s'abaisse à 10-7. Le 30^e jour apparaissent des paralysies oculaires (défaut de convergence et d'accommodation). Le 33^e jour la paralysie vélopalatine réapparaît plus intense.

Le 43^e jour, paralysie des membres inférieurs. Abolition des réflexes achilléens et rotuliens, diminution de la force musculaire prédominant sur les fléchisseurs surtout à gauche. Signe de Romberg. La ponction lombaire pratiquée le même jour montre :

Albumine	0,85
Pandy	+
Weichbrodt	+
Wasserman	négatif
Cellule de Nageotte	1 élément par m ²
Benjoincolloïdal	00000 2222 1 00000

A ce moment la paralysie du voile est intense diffusant sur le pharynx et sur l'orifice supérieur du larynx.

Le 23 décembre 1934 (49^e jour) le malade sort sur sa demande en pleine

polynévrite. La paralysie oculaire regresse presque aussitôt mais la paralysie du voile va durer jusqu'au 20 janvier.

Au 20 janvier, la polynévrite est à son maximum, le malade ne peut ni se tenir debout ni s'asseoir. Le bras gauche est paralysé, la main reste immobile. Le malade ne peut localiser les sensations tactiles.

Le 5 février le malade peut s'asseoir, il se tient debout le 15 février (102^e jour).

Le 26 février (113^e jour) il peut monter un escalier, se déshabiller, il n'y a plus de Romberg. L'examen neurologique montre la réapparition légère et inconstante des réflexes rotuliens et achilléens.

Les réflexes tricipital, stylo radial, cubito pronateur existent mais sont diminués à droite. La force musculaire est diminuée pour les muscles postérieurs de la cuisse alors que le quadriceps se contracte normalement.

A la jambe les péronniers sont faibles, le triceps sural est normal.

Les muscles abdominaux et lombaires sont satisfaisants.

Aux membres supérieurs : la faiblesse musculaire reste marquée sur tous les groupes musculaires surtout du côté gauche. Seuls les pectoraux sont satisfaisants.

Le malade est revu le 17 avril 1935 (163^e jour) il peut être considéré comme complètement guéri.

Le malade a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques.

	5 Novembre 1935	plus de 5 unités	moins de 10
10	—	1 »	5
15	—	1/10	1
21	—	1/10	1
24	—	1/10	1
28	—	1/10	1
4 Décembre		juste 1/10 d'unité.	
12	—	1/10 —	

INTÉRÊT : Paralysie précoce du voile à la suite d'une angine pseudo-phlegmoneuse traitée tardivement.

Paralysie oculaire au 30^e jour précédant la reprise de la paralysie vélopalatine, puis extension aux membres, quadriplégie continuant à évoluer après le 50^e jour. Guérison au 163^e jour.

A noter que la première paralysie du voile était strictement vélopalatine ; la seconde fut une paralysie de toute la gorge.

6^e MON. Simone — 9 ans — N^o 231 (1)

Entre à l'hôpital des Enfants Malades le 4 octobre 1935 pour angine diphtérique submaligne traitée par 20.000 unités de sérum, deux jours de suite.

La gorge se nettoie rapidement mais apparaissent des signes d'intoxication, chute de la T. A. et tachycardie. Le 10^e jour apparaît une paralysie du voile en même temps que s'amendent les signes cardiaques. Les urines sont légèrement albumineuses, l'urée sanguine est à 0,35.

Rapidement la paralysie du voile régresse, l'état général est bon, il existe un léger souffle extracardiaque.

(1) Observation due à l'obligeance de M. Darré, médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

Le 32^e jour réapparaissent des troubles cardiaques nécessitant la reprise de l'ouabaïne. L'urée s'élève à 0,52, une paralysie des membres inférieurs s'installe, rapidement suivie de celle des membres supérieurs.

La paralysie du voile est presque complètement disparue.

Le 42^e jour la paralysie du voile réapparaît très intense suivie au 49^e jour d'une paralysie de la nuque qui disparaît le 57^e jour.

A partir du 50^e jour la tension artérielle a commencé à remonter, et à partir du 53^e jour on a pu interrompre la thérapeutique tonocardiaque.

Au 67^e jour, l'enfant fait une varicelle qui est sans influence sur les paralysies déjà existantes.

A la fin de sa varicelle l'enfant peut sortir guéri.

INTÉRÊT : Paralysie du voile transitoire apparaissant au déclin des accidents cardiaques.

Reprise au 32^e jour, commençant par les membres, le voile n'étant pris qu'au 42^e jour.

Au moment de la paralysie tardive la teneur en antitoxine était entre 1/10 et une unité.

7^e LE. P. — 37 ans — N^o 234

Mécanicien, âgé de 37 ans, entre à l'hôpital Claude Bernard le 20 juillet pour angine suspecte et reçoit sur le seul aspect de la gorge, 30.000 U. A. le 3^e jour de l'angine.

La maladie a débuté le 17 juillet, par des frissons, de la fatigue, de la dysphagie.

Le malade était en contact avec son fils hospitalisé les jours précédents pour coryza diphtérique.

Le 20 juillet l'aspect général est bon, mais la gorge est envahie par une fausse membrane étendue cohérente, occupant les deux amygdales, surtout du côté droit.

La luette est œdématiée, il existe des adénopathies satellites. Le pouls est à 92. La tension artérielle à 12-7.

Le reste de l'examen est normal, sauf le foie qui est légèrement hypertrophié.

L'urée sanguine est à 0,75.

Dès le 21 juillet la fausse membrane se fragmente à gauche, elle s'est par contre étendue et épaissie à droite. La gorge est nettoyée le 5^e jour après le début de la sérothérapie.

Le 2 août (12^e jour) apparaît du nasonnement ; le voile est dévié, il y a hémiparésie droite.

5 prélèvements faits depuis l'entrée du malade sont restés négatifs.

Le malade sort le 12 août. Le malade revient consulter le 2 novembre, pour des troubles paralytiques.

On apprend qu'il y a eu une paralysie de l'accommodation du 35^e au 40^e jour. Puis, à partir de fin septembre, sont apparus des troubles de la marche (50^e jour), ceux-ci ont traîné sans s'accuser durant tout le mois d'octobre. Leur persistance a amené le malade à consulter au début de novembre.

A cette date, les réflexes tendineux des membres inférieurs sont abolis.

La force musculaire semble assez peu touchée, par contre il existe de gros troubles sensitifs : subjectifs et objectifs.

Le malade présente des fourmillements, de l'hypersensibilité de la plante des pieds.

Les troubles de la notion de position des orteils sont marqués, surtout du côté gauche.

Aux membres supérieurs les réflexes tendineux sont abolis ; il existe des fourmillements dans les mains ; la force musculaire est parfaite, il n'y a ni asynergie, ni adiadocosynésie.

L'examen de l'œil est normal.

Le malade sera revu le 26 novembre (128^e jour de la maladie), il est très amélioré, seule persiste une abolition des réflexes achilléens. L'urée sanguine est à 0,54.

Le malade a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques. Dès l'apparition des paralysies le taux des unités antitoxiques s'est maintenu entre 1/10 et une unité.

INTÉRÊT : Angine dont la preuve diphtérique n'a pu être faite bactériologiquement.

Hémiparalysie du voile précoc. Paralysie oculaire au 35^e jour. Polynévrite des membres au 50^e jour.

8^e BAU. Marcel — 7 ans — N^o 237 (1)

Enfant souffrant d'angine depuis le 19 septembre 1935. Entre le 21 à l'hôpital des Enfants Malades avec le diagnostic de diphtérie probable.

Haleine fétide. Coryza hémorragique. Gros œdème du cou : adénopathie avec périadénite.

Examen de la gorge, montre les fausses membranes sur les deux amygdales qui sont considérablement œdématisées.

L'enfant reçoit le 21 septembre 30.000 unités. Le 23 septembre on injecte à nouveau 15.000 unités.

Le 26 septembre les amygdales se sont nettoyées, mais une fausse membrane occupe la paroi postérieure du pharynx.

On refait 15.000 unités. Au 6^e jour de l'hospitalisation il n'y a plus de fausses membranes, le poulx est bon, il n'y a pas de paralysies.

Depuis le début les urines sont albumineuses ; l'urée sanguine qui était montée à 1 gr. 10 le 24 septembre, redescend à 0,45 le 28 septembre.

Le 30 septembre (11^e jour) apparaît une paralysie du voile sans autre manifestation paralytique.

Jusqu'au 24 octobre l'évolution suit un cours normal. La paralysie régresse lentement, le cœur se maintient malgré une chute de tension artérielle qui nécessite le 2 et 3 octobre l'injection d'ouabaïne.

Il n'y a plus d'albumine, l'urée est redevenue normale.

Le 25 octobre (36^e jour), la paralysie du voile qui était en régression marquée réapparaît plus intense.

Le 26 octobre (37^e jour), les membres inférieurs sont paralysés.

Le 31 octobre l'accommodation est touchée en même temps qu'apparaît une paralysie de la 6^e paire.

Cette polynévrite généralisée ne s'accompagne pas de reprise des signes de malignité, l'albumine disparaît, l'urée remonte légèrement.

(1) Observation due à l'obligeance de M. Darré, médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

La régression des troubles paralytiques est notée dès le 1^{er} décembre (73^e jour).

Cet enfant a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques à partir de la 4^e semaine. Il s'est toujours maintenu entre 1/10 d'unité et 1 unité.

INTÉRÊT : Angine diphtérique (submaligne) suivie de paralysie précoce localisée au voile.

Régression de la paralysie du voile, nouvelle paralysie au 35^e jour et extension aux membres et à l'œil.

9^e ROU. Marie-Thérèse — 17 ans — N^o 233

Domestique, âgée de 17 ans, entre à l'hôpital Claude Bernard le 22 juin 1935 pour angine diphtérique.

A reçu à Beaujon avant l'entrée 20 cc de sérum antidiphtérique ordinaire (6.000 unités). Dès son entrée elle reçoit 20.000 unités Clin, le 2^e jour de son entrée elle recevra 10.000 unités Clin, soit en tout 36.000 unités en 48 heures.

La maladie a débuté le 20 juin, par : température à 40,2, dysphagie, frissons.

Examen le 23 juin : Malade pâle, asthénisée, coryza bilatéral, voix presque éteinte, par obstruction rhino-pharyngée.

Température 39°. Pouls 120. T. A. 14,5 — 9,5.

Albumine : traces. Urée : 0,33.

Examen de la gorge : à gauche F.M. très étendues, amygdalo-vélopalatines et pharyngées.

A droite : F. M. plus discrète à la face interne de l'amygdale remontant légèrement. Les amygdales sont tuméfiées, presque au contact de la luette œdématiée.

Adénopathie sous-maxillaire et cervicale très importante, douloureuse, beaucoup plus marquée à gauche.

Examen général : Cœur, poumons, foie normaux, réflexes vifs. Acrocyanose des extrémités très marquée.

Prélèvements nez, gorge : négatif.

Le 24 juin : herpès péribuccal.

Légère extension des F. M. vers la luette, mais elles se détachent.

Pouls 108. Tension artérielle 11,5 — 8,5.

Le 25 juin : gorge détergée. Le soir apparition de rejets des liquides par le nez : paralysie du voile précoce au 5^e jour.

Le 26 juin : gorge propre, rejets des liquides par le nez, nasonnement très marqué. Pouls 120. Tension artérielle 12,5 — 8,5.

Le 27 juin : persistance des signes de paralysie du voile. Température 38,2. Pouls 90. Diurèse 250. Albuminurie.

Le 28 juin : persistance de la paralysie du voile. Température 38. Pouls 88. Tension artérielle 11 - 8. Diurèse 250. Albumine 3 gr. 50. Urée 0,41. Pas d'œdème.

Le 2 juillet : la paralysie du voile persiste, l'albuminurie est à 2 grammes. Pouls à 100. Cœur, léger fléchissement. Tension artérielle 11 - 8 1/2.

Cholestérine 1 gr. 37. Albumine totale du sérum 71 gr. Sérine 54 gr. Globuline 17 gr. S/G : 3,3.

Pas de modification des réflexes, pas de troubles oculaires.

Le 3 juillet : même état.

Urée : 0,35. Albumine : 1 gr. Prélèvements nez, gorge, positifs.

Le 4 juillet : tension artérielle 12-9. Albumine 0,75.

Le 7 juillet : albumine : 0. Tension artérielle 10,5 - 8,5.

Du 7 au 17 juillet : disparition de la paralysie du voile.

19 juillet (29^e jour) : paralysie de l'accommodation. Hypoesthésie de la muqueuse buccale. Réflexes tendineux existent, peut-être un peu diminués. Diurèse normale. Albumine : 0.

25 juillet (33^e jour) : reprise de la paralysie du voile avec reflux des liquides par le nez et paralysie du constricteur moyen du pharynx.

Du 27 juillet au 21 août : pas de modification sensible des symptômes.

21 août : scarlatine, typique, contractée dans le service, amélioration de la presbytie. Mais, apparaît une *polynévrite des membres inférieure*, très nette.

4 septembre : desquamation de la scarlatine.

7 septembre : la polynévrite augmente ; diminution de la force musculaire, prédominant au niveau des raccourcisseurs. Tous les réflexes sont abolis. Pas de troubles de la sensibilité.

20 septembre : même état, quelques troubles de la sensibilité profonde. Persistance des signes de polynévrite pendant tout le mois de septembre, commence à s'améliorer au début d'octobre (après le 100^e jour).

14 octobre : la malade est sortante, gardant encore quelque gêne à la marche.

INTÉRÊT : Polynévrite diphtérique ayant évolué en deux temps, paralysie précoce du voile limitée, paralysie tardive du voile s'étendant à toute la gorge (constricteur moyen du pharynx), polynévrite des membres inférieurs apparaissant très tardivement à l'occasion d'une scarlatine.

10^e FAU. Marie — 38 ans — N^o 235

La malade, bonne à tout faire, est envoyée d'urgence à l'hôpital Claude Bernard par son médecin le 15 janvier 1935 pour angine suspecte.

La maladie a débuté le 12 janvier par des frissons et des malaises.

Le 13 janvier apparaît de la dysphagie.

Le 14 janvier la malade s'alite avec un très fort mal de gorge ; elle présente des frissons et une température à 39°. Quelques vomissements.

Le 15 janvier, à son arrivée à l'hôpital Claude Bernard la malade reçoit 30.000 unités de sérum Clin.

Le 16 janvier la malade est pâle, fatiguée, présentant des nausées. La respiration est gênée. La gorge est très tuméfiée, l'isthme du gosier est obstrué par des amygdales énormes ; la luette est œdématiée. Des fausses membranes grisâtres épaisses, occupent les deux amygdales, surtout la gauche et la partie inférieure de l'amygdale droite. La muqueuse est rouge et tuméfiée. Le réflexe du voile est normal, mais il existe déjà un nasonnement très important.

Grosse adénopathie sous-angulo-maxillaire.

Périadénite douloureuse plus marquée à gauche.

Le prélèvement est positif.

Le cœur est régulier, sourd, la tension artérielle est à 18, le foie est normal, il n'y a pas d'albumine dans les urines.

On refait 20.000 unités de sérum.

Le 17 janvier les fausses membranes sont moins épaisses, moins grises, la luette est moins cédématée.

Les fausses membranes se détachent facilement.

Le cœur est sourd. La tension artérielle est à 12 1/2.

Le réflexe nauséeux existe toujours mais le nasonnement de plus en plus intense, ne peut être expliqué, par le seul état local, on fait 10.000 unités de sérum.

Le 18 janvier la malade est pâle, très fatiguée, la tension artérielle s'est abaissée à 10 1/2 - 8. Il n'y a pas d'azotémie. Urée 0,33.

On refait 10.000 unités.

Le 19 janvier il y a reflux des aliments et des liquides par le nez. Il existe des hémorragies manifestes aux points de piqure.

Pendant les jours suivants on assiste jusqu'au 5 février à la persistance de la paralysie du voile, marquée davantage par le reflux des aliments que par le nasonnement.

Tandis que persistent le rejet nasal, les signes de malignité s'amendent progressivement.

Le 5 février commencent à apparaître quelques troubles paresthésiques dans les membres inférieurs, mais en dehors de sensations purement subjectives, on ne trouve aucun signe objectif d'atteinte nerveuse.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité, pas de troubles des réflexes, pas de diminution de la force segmentaire.

Le 7 février le nasonnement a complètement disparu, il existe peut-être cependant une légère hémiparésie gauche du voile.

Les troubles paresthésiques se sont accusés au point que la malade ne reconnaît pas la nature du sol sur lequel elle marche.

Elle a d'ailleurs énormément de mal à se tenir debout et cela uniquement du fait des troubles de la sensibilité.

La force musculaire est tout à fait normale ; les réflexes sont normaux.

Cet état va persister jusqu'au 14 février : ce jour, 31^e de la maladie, le reflux et le nasonnement réapparaissent beaucoup plus importants. La malade a une sensation d'épaississement du voile, et l'impression d'avoir les dents en « mastic ».

La perte du goût est totale. Le 28 février, 45^e jour de la maladie, le nasonnement régresse, la sensibilité buccale revient. Les réflexes tendineux sont toujours normaux.

Le 5 mars, 50^e jour de la maladie, réapparaît le reflux des liquides. L'hypoesthésie est généralisée à tous les téguments sauf au niveau de la paupière supérieure et inférieure.

Le 19 mars la sensibilité revient au niveau de la face et du front. La malade reconnaît le goût du sérum salé, du sirop de sucre, du vinaigre. L'hypoesthésie buccopharyngée persiste au niveau des piliers du côté gauche, de l'amygdale, de la luette, du constricteur moyen du pharynx et de la face interne de la joue gauche.

La sensibilité de la langue est normale, ainsi que celle de la face interne de la joue droite.

Le 29 mars, 73^e jour de la maladie, la malade sort après avoir présenté une *angine maligne* traitée par 70.000 unités et compliquée par :

Une paralysie précoce du voile, *une paralysie tardive* du voile, *des troubles importants* de la sensibilité, de tout le revêtement cutanéomuqueux, ceux-ci ayant débuté précocement dès le 23^e jour. Mais même, au 73^e jour, ils ne s'accompagnaient d'aucun signe moteur.

Le 10 avril la malade rentre à l'hôpital Claude Bernard pour des troubles

moteurs des membres inférieurs apparus le 1^{er} avril, 75^e jour de la maladie. C'est presque aussitôt après son retour à domicile que réapparurent : du nasonnement, avec sensation d'obstacle pharyngé, des troubles sensitifs, du déroboement des membres inférieurs.

Le 12 avril, la marche est presque impossible, le signe de Romberg très net, les réflexes achilléens sont abolis, les réflexes rotuliens sont très faibles.

La force segmentaire est diminuée, la sensibilité profonde est abolie aux jambes et aux pieds.

La sensibilité thermique est abolie jusqu'aux genoux, elle est diminuée aux cuisses.

La sensibilité tactile et douloureuse, est abolie jusqu'aux genoux.

L'hypoesthésie est marquée au niveau de la cavité buccale.

Le voile du palais se contracte peu, moins à gauche qu'à droite.

L'accommodation est normale.

Du 17 avril au 1^{er} mai (105^e jour) les troubles sensitifs diminuent, mais les troubles moteurs s'accusent, tous les réflexes sont abolis. Cette abolition est transitoire, les réflexes achilléens réapparaissent le 7 mai.

Le 17 mai (122^e jour) la malade peut sortir, les réflexes rotuliens sont encore abolis, mais la marche est presque normale.

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des unités antitoxiques.

15 janvier 1935	avant sérum	plus de 1/10	moins de 1.
16	—	plus de 1/10	moins de 1.
17	—	plus de 1	moins de 5.
18	—	plus de 1	moins de 5.
19	—		id.
22	—		id.
29	—	1 unité.	
6 février		plus de 1/10	moins de 1.
28	—		id.

INTÉRÊT : Paralyse évoluant en deux temps, paralysie précoce du voile suivie le 31^e jour de paralysie tardive.

A partir du 22^e jour, évolution d'une polynévrite généralisée uniquement sensitive. A partir du 75^e jour, apparition de troubles moteurs et abolition des réflexes.

La reprise des accidents polynévritiques au 75^e jour semble due en grande partie à la fatigue du départ de l'hôpital.

III. — Paralysies tardives

PARALYSIES LOCALISEES

1° N. Rolande — 14 ans — N° 285

La malade a été correctement vaccinée le 27 mai 1929, le 17 juin et le 1^{er} juillet de la même année.

Elle entre au Bastion 29, le 25 mars 1934. Le début de la maladie remonte à une huitaine de jours ; après avoir présenté quelques vomissements, la malade a eu depuis le 23 mars de la dysphagie qui a attiré l'attention sur la gorge.

A l'entrée la température est à 38,6, le pouls à 130, la T. A. à 12-6. La gorge montre l'existence de fausses membranes grisâtres extrêmement étendues. Elles occupent les amygdales et la luette œdématisées. elles envahissent la paroi postérieure du pharynx.

Le voile est recouvert d'un piqueté hémorragique.

Il existe un coryza sanglant, l'adénite et périadénite cervicales réalisent le cou proconsulaire le plus typique.

D'emblée on fait 30.000 unités de sérum Clin.

Durant toute la journée du 25 mars, l'épitaix continue très abondante.

Le 26 il semble y avoir localement un peu d'amélioration du côté gauche, mais la F. M. s'est étendue à droite, la dysphagie est au maximum. On fait 50.000 unités de sérum Clin.

Le 28 mars, les fausses membranes sont encore très étendues, mais elles ont meilleur aspect, elles sont à peine grisâtres et non hémorragiques.

Le 29 mars, il ne se présente plus qu'une petite fausse membrane à la base de l'amygdale droite.

Durant ces journées, on a observé de la tachycardie, une chute de la tension artérielle, une asthénie qui ont justifié l'emploi de l'extrait surrénal, de l'adrénaline, de l'huile camphrée.

Les urines sont albumineuses, l'azotémie est à 0,45.

Des hématomes apparaissent aux points de piqûres.

Le 4 avril se produit une crise urinaire correspondant à un retour de l'état du pharynx à la normale.

Le 5 avril apparaît une éruption sérique fugace.

L'angine maligne semble avoir tourné court.

Le 13 avril survient une hausse de température qui va se prolonger jusqu'au 17 avril, le coryza, les sueurs, la fièvre font porter le diagnostic de grippe. Le dernier jour de cette grippe apparaît un nasonnement d'abord discret qui va augmenter jusqu'au 30^e jour de la maladie, 24 avril. A cette date il existe une staphyloplégie complète typique.

Cette paralysie du voile va se continuer jusqu'au 25 mai.

A aucun moment elle ne s'est accompagnée de paralysie oculaire.

Cette maladie a été suivie au point de vue antitoxine ; elle a présenté cette particularité de faire de l'immunité active intense, puisque 2 mois après

le début de la paralysie elle atteignait seulement son maximum : 12 unités, maximum qu'elle devait conserver encore le 3 juillet (voir courbe p.)

26 mars		plus de 1 moins de 5 unités.
31 mars		plus de 1 moins de 5.
28 avril		plus de 5 moins de 10.
12 mai		plus de 5 moins de 10.
25 mai		12 unités.
5 juillet		plus de 10 moins de 15.

INTÉRÊT : Diphtérie maligne chez une malade correctement vaccinée 4 ans auparavant.

Malgré les caractères de malignité, évolution relativement bénigne.

Paralysie localisée au voile apparue à l'occasion d'une grippe intercurrente.

Immunité active très intense, expliquant avec la vaccination antérieure, l'évolution favorable malgré les signes initiaux de malignité.

2° TAIL. Jeanne — 15 ans — N° 294

La malade convalescente de R.A.A. présente le 26 avril un mal de gorge s'accompagnant d'une température à 38,4. Le lendemain la température monte à 39. Le 28 la malade est admise au Bastion 29 avec une angine diphtérique typique. Les fausses membranes sont étendues sur les amygdales et la luette. En 18 heures on fait 30.000 puis 20.000 unités de sérum Pasteur.

En dehors de l'extension locale la malade n'a présenté aucun signe de gravité ; 14 jours après son entrée la malade présente une éruption de rougeole qui la retient jusqu'au 28 mai au Bastion 29. La malade sort à ce moment mais revient consulter le 11 juin pour une paralysie typique de l'accommodation apparue dès son départ.

Cette malade a été suivie au point de vue unités antitoxiques :

26 avril		1/30 d'unité.		
1 ^{er} mai		plus de 5	moins de 10	
3 —		— 5	— 10	
9 —		— 1	— 5	
16 —		— 1	— 5	
22 —		— 1/10	— 1	
11 juin		— 1/30	— 1/10	

INTÉRÊT : Paralysie tardive localisée à l'œil, pas d'atteinte des nerfs du voile.

PARALYSIES EXTENSIVES

1° PAT. Marcel — 8 ans — N° 300

L'enfant entre à l'hôpital au 4^e jour de la maladie. L'examen du pharynx montre les fausses membranes envahissant toute la gorge.

L'enfant reçoit en 7 jours 100.000 unités de sérum antidiphthérique.

Eruption sérique le 10^e jour.

Le 25^e jour apparaît une paralysie vélopalatine pour laquelle on pratique immédiatement pendant 10 jours de suite une injection quotidienne de 6.000 unités de sérum Pasteur ordinaire.

Malgré cette thérapeutique prolongée, apparaît une paralysie oculaire au 35^e jour.

La persistance de la paralysie vélopalatine et de la paralysie de l'accommodation font garder l'enfant à l'hôpital jusqu'au 59^e jour.

INTÉRÊT : Paralysie vélopalatine traitée par le sérum. Echec de la sérothérapie, apparition d'une paralysie de l'œil, persistance de la paralysie du voile.

2° BEL. Georges — 54 ans — N° 316

Le malade entre à l'hôpital le 3^e jour d'une angine diphthérique qui n'a pas présenté d'autre gravité que l'extension de fausses membranes qui envahissent amygdales et voile. Il reçoit le 27 février, jour de son entrée, 30.000 unités de sérum Pasteur purifié.

Le malade sort complètement guéri en apparence le 17 mars. Il reviendra consulter le 16 mai pour des phénomènes paralytiques. L'interrogatoire apprend que le malade qui ne nasonne plus, a cependant présenté une paralysie du voile avec rejet des liquides par le nez 10 jours après sa sortie de l'hôpital ; cette paralysie a duré une quinzaine de jours, puis le malade a senti des fourmillements dans les membres inférieurs, une certaine gêne à la marche.

On peut faire remonter le début de la polynévrite des membres inférieurs au plus tôt au 50^e jour après le début de l'angine.

Le 16 mai l'examen montre une diminution de la force musculaire prédominant nettement sur les fléchisseurs des membres inférieurs et supérieurs.

La ceinture scapulaire est intacte. Les troubles de la sensibilité semblent être uniquement subjectifs : le malade ne sent pas sur quoi il marche. Il n'y a pas de perte du sens des attitudes, ni du sens stéréognostique.

Les réflexes tendineux sont tous abolis, les réflexes crémastériens et abdominaux sont conservés.

Le prélèvement de gorge est négatif, le malade est revu le 10 juin, les troubles fonctionnels ont régressé, mais les réflexes tendineux restent abolis.

Ce malade a été suivi au point de vue dosage des antitoxines :

27 février	avant sérum		moins de 1/30.
3 mars			plus de 1 moins de 5
6 mars			1 unité.
16 mai			plus de 1 moins de 2.
3 juillet			1/10 d'unité.

INTÉRÊT : Polynévrite généralisée, tardive, ayant débuté anormalement tard, l'extension ne se faisant qu'à partir du 50^e jour.

3° LAR. Suzanne — 16 ans — N° 318

La malade âgée de 16 ans, vaccinée correctement 5 ans auparavant, entre à l'hôpital le 21 mars 1934; le début remonte au 19 mars. La malade

a présenté à ce moment des maux de tête violents, avec vomissements, mal de gorge, dysphagie.

A son entrée, la malade présente des fausses membranes confluentes engainant la lèvre, envahissant le voile du palais.

L'haleine est fétide, il y a du trismus, le cou est œdématié. C'est le tableau typique de l'angine maligne.

A ce moment, il existe un nasonnement purement mécanique, sans signe de paralysie vélopalatine.

La malade reçoit en deux jours 50.000 unités.

Le 23 mars, les fausses membranes se sont encore étendues; il n'y a pas de troubles cardiaques, la tension est à $10\frac{1}{2}$ -7. Pas de troubles hémorragiques, mais albuminurie.

L'urée sanguine est à 0,50. Les fausses membranes persistent jusqu'au 29 mars. Leur persistance avait fait pratiquer une nouvelle injection le 27 mars. Au total, la malade a reçu 70.000 unités.

La malade reste dans un état assez précaire pendant une dizaine de jours. Elle présente même du muguet et une angine pultacée le 3 avril.

L'examen de la gorge et du nez montre qu'il n'y a plus de bacille diphtérique.

Le 14 avril (25^e jour de l'hospitalisation) apparaissent simultanément une paralysie du voile et une paralysie de l'accommodation.

La paralysie à l'œil ne dure que quelques jours, mais la paralysie vélopalatine est encore marquée lorsque la malade sort de l'hôpital au 51^e jour de l'hospitalisation.

La malade a été revue le 4 mai (64^e jour). Le nasonnement est presque disparu. Les réflexes sont normaux.

Le 5 juillet (106^e jour), il n'y a plus trace de paralysie du voile.

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des unités antitoxiques.

24 avril	plus de 5 unités.
9 mai	10 unités.
10 juin	plus de 5 moins de 8.
5 juillet	plus de 1 moins de 3.

INTÉRÊT : Diphtérie maligne suivie de paralysie vélopalatine tardive, extension fugace à l'accommodation, persistance d'un taux élevé d'antitoxine.

4^e BOU. Achille — 26 ans — N^o 319

Le malade entre à l'hôpital le quatrième jour d'une angine qui présente tous les caractères d'une diphtérie maligne.

Le 8 avril 1934, jour de l'entrée du malade à l'hôpital du Bastion 29, il reçoit 50.000 unités de sérum Clin.

L'extension et la ténacité des fausses membranes conduisent à faire le 11, le 12 et le 14 avril de nouvelles injections de sérum. Au total, le malade reçoit 100.000 unités.

L'urée est à 0,54. Les phénomènes toxiques commandent l'usage de l'ouabaïne, de l'extrait surrénal et de la strychnine.

Le malade a une voix légèrement nasonnée, qu'il dit avoir toujours eue. On n'observe aucun signe de paralysie du voile.

Les signes toxiques s'amendent et peuvent être considérés comme disparus le dixième jour.

Dès le 1^{er} mai, le malade accuse une certaine fatigue de la vue. Mais ce n'est que le 29^e jour de la maladie que l'on observe une paralysie nette de l'accommodation.

3 jours après (32^e jour) le malade présente une paralysie vélopalatine typique et intense avec rejet des liquides par le nez. La paralysie oculaire empêche complètement la lecture.

Entre le 35^e et le 45^e jour, on observe une diminution des réflexes aux membres inférieurs ainsi que quelques troubles paresthésiques; mais à aucun moment il n'y eut, à vrai dire, polynévrite des membres inférieurs.

Le 52^e jour, la paralysie du voile est toujours à son maximum, mais la vue s'améliore.

Le 55^e jour, on note une régression très nette de la paralysie du voile. Le malade sort le 58^e jour presque complètement guéri.

Le malade a été revu en excellente santé le 6 novembre : 210^e jour.

Ce malade a été suivi au point de vue dosage des unités antitoxiques, à partir du début de la paralysie de l'œil.

2 mai	plus de 1/10	moins de 1.
16 mai	—	—
6 novembre	1/10.	

INTÉRÊT : Angine maligne, suivie de paralysie tardive extensive au voile et à l'œil.

5° POU. Lucienne — 21 ans — N° 321

La malade, âgée de 21 ans, entre à l'hôpital Claude-Bernard le 2 septembre 1935 pour angine suspecte. Le début réel de la maladie semble remonter au 29 août, date à laquelle la malade a souffert de la gorge et a présenté une température à 38°.

Les jours suivants, la dysphagie est intense, mais la température reste à 37,5.

La région sous angulo-maxillaire droite se tuméfie, devient douloureuse.

Le 2 septembre, la température monte à 39 ; la malade se décide à entrer à l'hôpital où on lui fait, le soir même, 30.000 unités de sérum Clin.

Le 3 septembre, la gorge est rouge et les 2 amygdales sont très tuméfiées. La tuméfaction prédomine à droite. Les fausses membranes recouvrent les deux amygdales, elles sont blanc jaunâtre, sans aspect de malignité.

L'examen ne montre rien d'anormal au niveau des autres appareils. Comme seuls signes de gravité, il faut noter la pâleur, la fatigue et l'albumine. L'urée sanguine est à 0,36.

Dès le 4 septembre, les fausses membranes ont presque complètement disparu. Le 7 septembre, la gorge est complètement nettoyée.

Le 15 septembre, la malade veut sortir malgré l'avis médical, d'autant plus pressant que l'albumine est montée à 6 grammes.

En résumé, angine n'ayant aucun caractère de malignité en dehors de l'albuminurie importante et persistante.

Le 14 octobre 1935, la malade entre de nouveau à l'hôpital Claude-Bernard pour :

Une paralysie du voile;

Une paralysie oculaire;

Une paralysie des membres inférieurs.

La malade nous apprend que 2 à 3 jours après son départ, l'albumine

a complètement disparu. Mais le 2 octobre, 30^e jour de sa maladie, la malade est devenue brusquement presbyte.

Le lendemain de l'apparition des troubles de la vue, sont apparus des troubles de la phonation et une paresthésie linguale.

Le 11 octobre, la malade a remarqué quelques fourmillements au niveau des membres. La difficulté à la marche n'a commencé à se faire sentir qu'à partir du 16 octobre (44^e jour).

L'examen du 15 octobre montre au niveau de la gorge une anesthésie diffuse du voile et des piliers prédominant du côté droit. Abolition du réflexe nauséux. Anesthésie pharyngée.

Au niveau de l'œil, la malade ne peut pas lire de près. Il existe un léger nystagmus.

Le Dr HARTMANN répond à notre demande d'examen oculaire :

« Paralyse bilatérale de l'accommodation. Fond de l'œil normal. A noter, ce qui n'est pas habituel dans la diphtérie, inégalité pupillaire. Pupille droite plus grande que la pupille gauche, avec réflexe photomoteur paresseux à droite. »

Au niveau des membres inférieurs, les troubles subjectifs sont très marqués. Engourdissement douloureux prédominant à l'extrémité distale. Pas de troubles de la sensibilité superficielle. Sensibilité normale à la douleur et à la chaleur.

A droite, troubles de la sensibilité profonde, perte de la notion de position du gros orteil. Perte de la notion de position des membres. La sensibilité au diapason est troublée, surtout au niveau de la crête iliaque et de la crête tibiale droite.

La marche est maladroite, réalisant une véritable ataxie pseudotabétique. Il existe un signe de Romberg.

Des deux côtés, il y a abolition des réflexes, achilléens rotuliens, médio-plantaires.

La force musculaire est conservée.

Au niveau des membres supérieurs, on retrouve les mêmes troubles subjectifs qu'aux membres inférieurs.

Les réflexes : tricipital, stylo-radial, cubito-pronateur sont abolis.

Tous les autres appareils sont normaux. Il n'y a plus d'albumine. La tension est à 11 1/2 - 6. Le dosage d'urée donne 0,44.

A partir du 17 octobre, cette malade va présenter toute une série d'accidents dont l'interprétation est d'autant plus difficile que l'on ne retrouve dans les antécédents de la malade aucun phénomène susceptible de les expliquer.

Le 17 octobre, la malade se sent très fatiguée, elle a eu, durant la nuit, une crise de dyspnée, qui a duré une heure environ, et qui s'est accompagnée de pâleur et de tachycardie.

Le 19 octobre, la malade a mal dormi, elle a fait une nouvelle crise.

Le 20 octobre, la malade se plaint violemment de la tête.

Le 22 octobre, la malade accuse une céphalée très vive, tenace, frontale et occipitale.

Elle a vomi trois fois depuis le matin. Il n'y a pas eu de nouvelle crise de dyspnée.

L'examen du fond de l'œil est négatif, la paralysie de l'accommodation est en régression.

Le 23 octobre, la céphalée est très vive, la nuque est raide. La ponction lombaire ramène un liquide hémorragique présentant tous les caractères de l'hémorragie méningée.

Le 24 octobre, il persiste une légère céphalée et une légère raideur de la nuque.

Le 25 octobre, la malade a eu la nuit une nouvelle crise de dyspnée suivie d'expectoration mousseuse. L'examen du sang pratiqué ce jour, montre :

G. R.	4.390.000
G B.	4.900
Poly-neutro	44 %
Baso	4 %
Eosino	6 %
Grands Mono	2 %
Moyens Mono	12 %
Lymphocytes	32 %

Le 29 octobre, il n'y a plus de paralysie de l'accommodation. La marche est plus facile, mais la paralysie vélo-palatine est très accentuée.

Le 30 octobre, l'état est stationnaire, la malade sort sur sa demande (39^e jour).

Le 12 novembre 1935, Pou... Lucienne, entre à nouveau à l'hôpital Claude-Bernard pour paralysie généralisée.

Dès son départ, toutes les manifestations paralytiques des membres se sont considérablement accentuées.

L'examen pratiqué le 13 novembre 1935 nous montre :

Réflexes : Tous les réflexes tendineux sont abolis au niveau des membres inférieurs et supérieurs.

Force segmentaire :

Aux membres supérieurs, surtout à gauche, tous les segments de membre sont touchés. La diminution de la force musculaire prédomine aux extrémités et est plus marquée sur les fléchisseurs que sur les extenseurs.

L'adduction est normale. L'abduction est touchée.

Aux membres inférieurs : Les deux membres sont atteints de la même manière. La diminution de la force musculaire est globale, mais prédomine au niveau de la flexion dorsale du pied.

Sensibilité : La sensibilité superficielle est conservée, mais il y a de gros troubles de la sensibilité profonde. Perte du sens de la position des orteils. Troubles de la perception du diapason. Signe de ROMBERG.

Appareil oculaire : La paralysie de l'accommodation est complètement disparue, mais il existe une certaine paresse du réflexe photomoteur.

Examen de la gorge : La motricité et la sensibilité du voile et des piliers sont normales.

Le 13 novembre : Les troubles moteurs se sont étendus au niveau du membre supérieur gauche, surtout au niveau du deltoïde. Les trapèzes et les sterno-cleido-mastoïdiens sont normaux.

Le 19 novembre (78^e jour) : La paralysie envahit les membres qui avaient été respectés jusqu'alors. La station debout est impossible.

Le 20 novembre (79 jour) : L'extension du pied sur la jambe est le seul mouvement qui soit à peu près exécuté. Il existe une diminution marquée de la force segmentaire, sur tous les autres groupes musculaires. L'hypotonie musculaire est considérable.

Le 27 novembre (86^e jour) : Toutes les paralysies sont en régression marquée. La station debout est possible, mais la marche est hésitante. Le

S. de Romberg persiste. Les troubles de la sensibilité profonde sont cependant moins marqués.

Le 1^{er} décembre (90^e jour) : Progrès très nets. La malade peut lever les bras.

Le 4 et le 9 décembre : Réapparition des crises asthmatiformes nocturnes.

Grosse amélioration fonctionnelle. La force musculaire reste très diminuée au niveau des mains. La malade ne peut pas écrire.

Le 22 décembre 1935 (96^e jour) : Tous les réflexes sont abolis, mais la force musculaire est réapparue dans tous les groupes musculaires. Il persiste encore quelques paresthésies.

L'amélioration est suffisamment marquée pour que la malade puisse définitivement rentrer chez elle.

Cette malade a été suivie au point de vue dosage des unités antitoxines.

Quatre dosages effectués depuis l'apparition de la paralysie jusqu'au départ de la malade (22 décembre, 96^e jour) ont montré au taux comprise entre 1 et 1/10 d'unité.

INTÉRÊT : Paralysie tardive dont l'extension et la durée semblent avoir été favorisées par deux sorties prématurées.

Hémorragie méningée et crises asthmatiques d'interprétation difficile. L'absence de tout antécédent et de toute autre cause ne permet pas de rejeter *à priori* l'hypothèse d'une relation avec l'intoxication diphtérique.

Amélioration exceptionnellement rapide à partir du 20 novembre, date où fut mise en œuvre l'autohémothérapie; mais il est difficile, étant donné la date tardive et l'évolution habituelle des paralysies, d'établir un rapport de cause à effet.

8^e RAM. Marcel — 5 ans — N^o 324

Angine bénigne traitée par 15.000 unités le premier et le deuxième jour. Quelques traces d'albumine. Urée : 0,20.

Pas de signes toxiques.

Le 32^e jour (22 novembre 1935) : Eruption de rougeole.

Le 35^e jour, alors que l'éruption est à son maximum, apparition d'une paralysie vélopalatine suivie, le lendemain, de paralysies des membres inférieurs et du tronc.

La paralysie continue rapidement à s'étendre, mais après avoir été généralisée, régresse extrêmement vite, puisque l'enfant peut sortir guéri le 18 décembre.

Le dosage des antitoxines à partir du début des paralysies a montré un taux compris entre 1/10 et 1 unité pendant toute l'évolution.

INTÉRÊT : Angine bénigne suivie d'une paralysie généralisée apparue à l'occasion de la rougeole. Rapidité exceptionnelle de l'extension et de la régression.

CONCLUSIONS

I. DU POINT DE VUE CLINIQUE

Nous avons étudié 324 OBSERVATIONS de paralysies diphtériques, tant chez l'enfant que chez l'adulte; elles ont été recueillies dans différents hôpitaux. (Hôpital du Bastion 29, Hôpital Claude-Bernard, Hôpital Trousseau, Hôpital des Enfants Malades), pendant plusieurs années : de 1930 à 1936.

1° *L'étude de la date d'apparition des phénomènes paralytiques montre, sur une courbe, DEUX CLOCHERS successifs nettement séparés.*

L'un qui occupe les trois premiers septénaires avec maximum à la fin du premier septénaire et au début du second (paralysies précoces).

L'autre occupe le cinquième septénaire (paralysies tardives).

Le premier clocher ne comporte que des paralysies du voile.

Le second comprend des paralysies du voile, des paralysies oculaires et des paralysies des membres.

Du 16^e au 25^e jour, il est une période intercalaire où l'apparition des paralysies est très exceptionnelle.

2° *La paralysie précoce siège AU LIEU DE LA RÉSORPTION TOXIQUE; elle y reste localisée.*

La paralysie tardive débute assez fréquemment en un autre point que celui du siège initial de la diphtérie ; elle diffuse très souvent à d'autres territoires.

On peut voir survenir chez le même malade successivement une paralysie précoce, puis une paralysie tardive.

Cette ÉVOLUTION EN DEUX TEMPS est fréquente (101 observations); elle mérite d'être nettement individualisée.

3° CLASSIQUEMENT, l'apparition d'une paralysie précoce témoigne de la malignité de l'intoxication diphtérique, et son pronostic est considéré comme grave; le pronostic des paralysies tardives, au contraire, serait relativement bénin. Cette affirmation nous semble excessive et trop schématique.

En effet, les paralysies précoces ne s'accompagnant d'aucun signe de malignité sont de beaucoup les formes les plus fréquentes (90 observations). L'intérêt de ces PARALYSIES PRÉCOCES BÉNIGNES signalées déjà par SEVESTRE et MARTIN mérite d'être souligné à nouveau.

4° CONDITIONS D'APPARITION DES PARALYSIES.

Le type de l'angine initiale est capital, on sait en effet que les paralysies sont très exceptionnelles à la suite des angines bénignes, qu'elles sont presque constantes après les angines malignes. Entre ces deux types d'angines, il existe une forme de diphtérie pharyngée (angine grave), presque exclusivement caractérisée par une extension importante des fausses membranes sans aucun autre signe de malignité. Les paralysies secondaires sont, dans ce cas, très fréquentes.

Malgré cette constatation clinique, le rôle du pouvoir pathogène

essentiel du germe dans la production des accidents paralytiques semble secondaire.

En pratique, dans les angines malignes, la sérothérapie est toujours trop tardive pour prévenir l'apparition des paralysies. Par contre, dans les angines simplement graves par leur aspect local, le nombre des paralysies croît nettement avec le retard apporté au traitement. La précocité de la première injection de sérum ne nous semble pas cependant le seul facteur à envisager. Il nous paraît utile d'insister sur l'importance des réactions individuelles du terrain. *Toutes les causes susceptibles de modifier la résistance du malade (maladies intercurrentes, infectieuses ou sériques) peuvent, en effet, favoriser l'éclosion des paralysies.*

II. DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE

PARALYSIES ET ANTITOXINES CIRCULANTES

Nous avons mesuré le taux des antitoxines, comparativement, sur plus de 60 malades atteints d'angines diphtériques, compliquées et non compliquées de paralysies.

Nous avons employé la méthode de titrage classique, celle d'EHR-LICH. Nous avons pu établir une série de courbes. Certains cas ont été suivis au delà du 100^e jour.

1^o Les courbes d'antitoxine sont faites de l'addition de 2 facteurs; le taux des antitoxines hétérologues apportées par l'injection de sérum (*immunité passive*).

Le taux des antitoxines homologues, autochtones, élaborées par le malade lui-même (*immunité active*).

L'ANTITOXINE PASSIVE est représentée par le clocher qui suit immédiatement l'injection de sérum. Son taux est rapidement élevé pour diminuer ultérieurement assez vite (2 à 3 semaines).

L'ANTITOXINE ACTIVE se traduit sur la courbe par :

a) Le taux des antitoxines avant toute injection de sérum. L'élévation du taux avant tout sérum au-dessus d'1/30 d'unité par c. c., témoigne d'une immunisation spontanée rapide.

b) Le taux des antitoxines après la 3^e semaine ; toutes les fois que le taux résiduel des antitoxines, à cette date, dépasse l'unité. On peut le considérer comme étant le témoin d'antitoxines actives.

2^o *Au moment où apparaissent les paralysies, il y a toujours dans le sang un taux d'antitoxines largement protecteur (jamais inférieur à 1/10 d'unité dans nos observations).*

a) L'apparition des paralysies est indépendante de l'amplitude du clocher passif qui suit l'apport d'antitoxines hétérologues.

b) L'apparition des paralysies localisées précoces est indépendante des phénomènes d'immunisation active.

c) *Par contre, il semble que toutes les fois que l'on observe des signes d'immunisation active, les paralysies tardives extensives soient moins à craindre.*

d) Il sera toujours difficile d'établir des relations exactes entre la paralysie, phénomène cellulaire, et la défense antitoxique, phénomène presque uniquement sanguin.

III. DU POINT DE VUE PATHOGENIQUE

1° Trois mécanismes sont à séparer :

a) *La névrite ascendante, intéressant les nerfs du voile*, paraît seule responsable de la paralysie vélo-palatine précoce.

b) *La diffusion de la toxine par voie sanguine* avec fixation secondaire sur le système nerveux par affinité élective pour certains centres, semble au contraire responsable des paralysies tardives.

En faveur de cette hypothèse plaident les faits suivants :

L'apparition de paralysies du voile consécutives à une injection sous-cutanée accidentelle de toxine (ZINSSER).

La fréquence des paralysies du voile évoluant en deux temps, la première paralysie se faisant par névrite ascendante, la deuxième par affinité de la toxine pour les nerfs du voile.

c) *Le syndrome malin paraît dû à une fixation primitive de la toxine diphtérique sur le système nerveux neuro-végétatif.* (REILLY). Nous avons pu dans un cas, mettre en évidence des lésions dégénératives du ganglion sympathique paravertébral et du splanchnique.

2° Différentes hypothèses peuvent être invoquées pour expliquer l'apparition tardive de la paralysie et surtout son début à l'occasion de facteurs accidentels.

a) *Baisse transitoire de l'immunité* : L'immunité antidiphtérique n'est pas stable, elle est soumise à de nombreuses variations individuelles.

b) *Dissociation d'un complexe toxine-antitoxine* : La liaison toxine-antitoxine est instable, réversible, *in vitro* et *in vivo*.

c) *Activation d'un complexe primitivement atoxique*, qui laisse soit brutalement, soit lentement diffuser sa toxine.

d) *Abaissement du seuil* de la sensibilité à la toxine de certains groupes cellulaires (peut-être à l'occasion de modifications de l'équilibre neuro-végétatif).

IV. DU POINT DE VUE THERAPEUTIQUE

1° La sérothérapie des paralysies diphtériques a longtemps été préconisée. L'analyse des faits cliniques ne paraît pas convaincante. Personnellement, nous n'avons pas noté l'heureuse action du sérum.

a) Rien n'est d'ailleurs plus difficile que de prévoir l'évolution exacte d'une paralysie diphtérique, d'où la difficulté d'apprécier correctement les effets d'une thérapeutique.

b) Les paralysies qui guérissent avec le sérum, guérissent en général vers le cinquantième jour; c'est-à-dire à la même époque que celles qui guérissent sans sérum.

c) Dans le cas de paralysies guéries très tardivement par le sérum (après le 50^e jour), il ne s'agit vraisemblablement pas d'une action thérapeutique spécifique; la toxine ne pouvant plus être en jeu après un certain délai.

2° *Il est d'autre part des faits biologiques qui tendent à démontrer l'inefficacité et l'inutilité du sérum dans les paralysies.*

a) Théoriquement, un nouvel apport d'antitoxine est inutile, puis-

que au stade de paralysie il y a toujours un taux d'antitoxines largement suffisant dans le sérum du malade.

b) L'antitoxine qui est vraisemblablement une pseudo-globuline reste dans le sérum et ne peut atteindre la toxine intra-cellulaire.

c) L'antitoxine injectée sous la peau ne parvient pratiquement pas aux centres nerveux.

d) *Le sérum est totalement impuissant à modifier l'évolution des paralysies expérimentales (UHRY).*

e) *Le choc sérique est susceptible de provoquer une libération de toxine avec fixation secondaire et extension des paralysies.*

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie ne comporte que les références de travaux cités dans le texte ou ayant servi à la rédaction.

- ACHARD. — *Paralyse diphtérique généralisée*. Bulletin Médical, juillet 1921.
- ALEXANDER. — *Journal expér. Méd.* 1921, p. 47.
- ARLOING & THEVENOT. — *Du choc anaphylactique au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale*. Réunion Biologique de Lyon, 23 mai 1921.
- ARRHENIUS et MADSEN. — *Toxines et antitoxines*. Centralb. f. Bakt., 23 septembre 1904, n° 37, p. 1.
- AUBERTIN L. — *Notes sur quelques particularités des paralysies diphtériques*. Bull. et Mem. soc. méd. hôp. Paris 1903, XX, p. 12.
- AVIRAGNET E. C., BLOCH-MICHEL L. et DORLENCOURT H. — *Les poisons endo-cellulaires du bacille diphtérique*. Soc. Biol., 1911, LXX, p. 325.
- AVIRAGNET E. C., WEILL-HALLE et MARIE P. L. — *Diphtérie*. In *Traité Roger-Widal-Teissier*, II, p. 509-567.
- BAAR. — *Recherches comparatives sur l'effet des sérums homologues et hétérologues dans la diphtérie*. Klin. Woch., 1932.
- BAAR et BENEDICT. — *Traitement de la diphtérie maligne avec le sérum antidiphtérique humain*. Troisième Congrès international de Pédiatrie, Londres, 1933.
- BABONNEIX L. — *Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques*. Thèse Paris 1903-1904, n° 141.
- BABONNEIX L. — *Paralyse diphtérique et névrite ascendante*. Rev. mens. mal. de l'enfance. Paris, 1904, XXII, p. 145-168.
- BABONNEIX L. — *Sur un cas de paralysie diphtérique*. Bull. et mém., Soc. méd. Hôp. Paris, 1916, p. 1798.
- BABONNEIX L. — *A propos de la communication de Rist*. Bull. et mém., Soc. méd. Hôp. Paris, 29 avril 1921, p. 575.
- BABONNEIX L. — *Réaction méningée avec paralysie diphtérique*. Bull. et mém., Soc. méd. Hôp. Paris, 15 juillet 1921, p. 1097.
- BABONNEIX L. et AUBERTIN. — *Paralysies diphtériques frustes*. Presse médicale, Paris, 1905, p. 84.

- BABONNEIX L. et POLLET L. — *Paraplégie diphtérique généralisée avec réaction méningée*. Bull. et mém., Soc. méd. Hôp. Paris, 29 mai 1925, p. 842.
- A. BACHMANN. — *Sur l'affinité de la toxine diphtérique pour le cerveau*. Soc. de Biologie de Buenos-Aires. M. C. R. Société de Biologie, T. 114, p. 1217.
- BAGOT. — *La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques*. Thèse Paris 1926, n° 346.
- BERNABAI (Adalberto). — *Action immunisante de l'antitoxine d'origine équine chez le lapin sensibilisé par le sérum de cheval*. C. R. Société de Biologie, 6 avril 1935.
- BERNABAI (Adalberto). — *Sort de l'antitoxine d'origine équine injectée au lapin préalablement sensibilisé au sérum de cheval*. C. R. Société de Biologie, t. 119, p. 298.
- J. VON BOKAY. — *Die Diphtérie seit Bretonneau*. Ergebnisse der Inneren Medizin und. Kinderheilkunde, 1932.
- BOUTIN. — Thèse Paris 1859.
- BOUTIN. — *Des vomissements comme signes précurseurs de la mort rapide à la période de convalescence de la diphtérie*. Thèse Paris 1903.
- BRETONNEAU. — *Lettre à Blache et Guersant*. Arch. Gén. de méd., 1855, p. 270.
- CADET DE GASSICOURT. — *Paralysie diphtérique*. Traité des mal. de l'enfance, III.
- CALMETTE et MASSOL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 105.
- CHARCOT et VULPIAN. — *Note sur l'état des muscles et des nerfs du voile dans un cas de paralysie diphtérique*. Soc. Biol. 1862, p. 173.
- CHAUFFARD et Mlle LECOMTE. — *Paralysies diphtériques nucléaires multiples avec réaction méningée*. Bull. et mém., Soc. méd. Hôp. Paris, 1915, p. 997.
- CHÉNÉ H. — *Paralysies diphtériques*. Gaz. hôp., 1908, n° 7 et 10.
- COMBY J. — *Traitement des paralysies diphtériques*. Bull. et mém., Soc. méd. hôp. de Paris, 1903, p. 16, 1907, p. 497, 1909, p. 825, 828, et Bull. méd. Paris, 1906, p. 626 ; 1907, n° 49, p. 442.
- COMBY J. — *Paralysie diphtérique*. Progrès méd., 1923, p. 625.
- COMBY J. — *A propos de la communication de Monier-Vinard*. Bull. et mém., Soc. méd. hôp., Paris, 1930, p. 1048.
- COMBY J. — *Traitement de la diphtérie*. Bull. et mém., Soc. méd. hôp. de Paris, 1932, p. 507.
- J. COMBY. — *Traitement des paralysies diphtériques*. Bull et Mém., S. M. H., 21 décembre 1934.
- CONIO. — *Sur la diffusion dans l'organisme de la toxine diphtérique*. Ann. Inst. Maragliano, mai 1909.
- CORBY J.-J. — *Traitement des paralysies diphtériques par les mélanges toxo-antitoxiques hyperneutralisés*. Thèse Paris, 1926, n° 73.
- CORNIL L. — *Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques*. J. praticiens, 1920, n° 34, p. 531.

- CRUVEILHER L. — *De l'existence d'une endotoxine dans le bacille diphtérique nettement distincte de la toxine*. Soc. biol., 19 juin 1909, p. 1029.
- CUSATELLI A. — *Traitement des paralysies diphtériques par l'anatoxine*. Soc. péd., Paris, 16 février 1932, p. 128.
- DARRÉ, LOISEAU et LAFAILLE. — *De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique. Recherches cliniques et sérologiques*. Soc. Méd. Hôp., 16 mai 1924, p. 729-741.
- DARRÉ, LOISEAU et LAFAILLE. — *Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique*. Soc. Méd. Hôp., 3 avril 1925, p. 565-567.
- DEBRÉ et GILBRIN. — *Etude des propriétés biologiques de bacilles diphtériques conservés « in vitro »*. Soc. de Biol., 7 juillet 1934.
- DEBRÉ, RAMON et BERNARD. — *Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique*. Ann. de Méd., 1934.
- DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX. — *Etude pathogénique de 40 cas de diphtérie et essais thérapeutiques*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 17 avril 1931.
- R. DEBRÉ, RAMON et UHRY. — *A propos des paralysies diphtériques*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 28 janvier 1935.
- DEBRÉ, RAMON, UHRY. — *Sur les paralysies diphtériques*. Presse Méd., n° 101, 19 décembre 1934.
- DEGUY. — *Paralysies diphtériques précoces du voile du palais, leur pathogénie*. Rev. mens. maladie de l'enf. Paris, 1903, XXI, p. 241.
- DEJERINE. — *Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie diphtérique*. Arch. de Physiol., 1878, p. 107.
- DIMITRIJEVIC et SPETH. — *Affaiblissement de l'immunité antidiphtérique passive par l'anatoxine*. Centralbl. Bakt, juin 1934.
- DUFOUR H. — *De l'origine centrale de certaines paralysies diphtériques*. Bull. et mém., Soc. méd. hôp., Paris, 1907, p. 415.
- A. DUFOURT. — *Les paralysies diphtériques tardives et la sérothérapie*. Société Médicale de Lyon, 5 février 1935.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et KOSSOWITZ. — *Avidité des globules pour la toxine diphtérique*. C. R. Société de Biologie, 28 mai 1932.
- DURIEU DE MADRON. — *Etude comparée des méthodes de titrage des sérums antidiphtériques*. Thèse Lyon 1932.
- DUVOIR, POLLET, KREISS et GREENE. — *Paralysie diphtérique à forme cochléaire*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 11 janvier 1935.
- EHRlich. — Berl. Klin. Wochenschrift, 1898.
- EHRlich. — *Klinisches Jahrbuch*, 1898. Wertbemessung des Diphterie.
- EHRlich. — *Sur les composants de la toxine diphtérique*. Berlin, Klin. Wochensch., 1903, XL, pp. 793, 825, 848.
- FAYE. — *Les éléments du pronostic des paralysies diphtériques généralisées de l'enfant*. Thèse Paris, 1936.
- FEIGE. — *Le syndrome secondaire de la diphtérie*. Thèse Lyon, 1921.
- FRIEDMANN U. — *Sur la diphtérie maligne*. Kinderarztliche Praxis, II, n° 6, p. 241.
- FRIEDEMANN et ELKELES. — *Sur l'immunité cérébrale*. Klin. Wschr., 1930, n° 41. — *Recherches expérimentales sur la sérothérapie des paralysies diphtériques*. Deutsch. Med. Wschr., 1930, n° 41.

- GENGOU et COHEN. — *Essai de sérodiagnostic des paralysies post-diphtériques*. Revue Française de Pédiatrie, 1933, p. 575.
- GILDEMEISTER et HOTORI WATANABE. Deutsche. Med. Woch., 1932.
- GIRAUD F. — *Considérations sur l'efficacité du sérum antidiphtérique à propos de 13 cas de paralysies*. Marseille méd., 1931, p. 282.
- GLANTZMANN et SALAND. — *Paralysies post-diphtériques rares*. Schxeiz. Med. Woch., janvier 1934.
- A.-T. GLENNY et B. HOPKINS. — Journal of Hygien, 1933.
- GRANCHER et BOULLOCHE. — *Diphtérie*. Traité Brouardel-Gilbert, I.
- GRENET H. — *Le traitement de la diphtérie*. La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1932, p. 457.
- GRENET H. — *Article Diphtérie in Traité de Médecine des Enfants de Nobécourt et Babonneix*, t. II, Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1933.
- GRENET H. — *Leçons sur la diphtérie. Conférences cliniques de médecine infantile (2^e série)*. Vigot, frères, éditeurs, Paris, 1933.
- H. GRENET. — *A propos du traitement des Paralysies diphtériques par la sérothérapie*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 25 janvier 1935.
- GRENET et MEZARD. — *Diphtérie maligne tardive. Le syndrome du 50^e jour*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 16 juin 1933.
- N.-I. GRIASNOW. — *Les hématies absorbent-elles la toxine diphtérique ?* Biochem, Zeitsch, avril 1927.
- GUBLER. — *Des paralysies dans leurs rapports avec les maladies aiguës*. Arch. gén. de méd., mars 1860.
- GUILLAIN. — *Sur quelques particularités des réflexes dans les paralysies diphtériques*. T. 113, p. 282.
- GUILLAIN. — *Etudes neurologiques*. Paris. Masson 1922.
- GUILLAIN, BARRÉ et STROHL. — *Etude graphique des réflexes tendineux abolis à l'examen clinique d'un cas de paralysie diphtérique*. Communication à la Soc. méd. des hôp., 16 février 1917.
- GUILLAIN et LAROCHE. — *Physiopathologie des paralysies diphtériques*. Bull. et mém., Soc. méd. hôp., Paris, 12 novembre 1909, XXVIII, p. 544.
- GUILLAIN et Guy LAROCHE. — *Paralysies diphtériques et réactions du Benjoin Colloïdal*. C. R. Société de Biologie, T. 113, p. 279.
- HAGUENAU J. — *Réaction méningée dans les paralysies diphtériques*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1^{er} juillet 1921, XLV, p. 996.
- HALLEZ G. — *Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques*. Paris Méd., 11 février 1922, p. 119.
- HANSEN A. — *Dissociation du flocculat anatoxine-antitoxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVIII, p. 573.
- BELA HECHST. — *Über Pathologisch. Anatomische. Veränderungen in Nervensystem bei postdiphterischen Nervenerkrankungen*. Archiv. für Psychiatrie. Vol. 101, p. 1, 1934.
- HOTTINGER et WIELAND. — *Recherches clinico-expérimentales sur la valeur de l'antitoxine pour le traitement de la diphtérie*. Schweiz. Med. Woch., 22 décembre 1934.

- HUTINEL. — *Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance*. Masson 1927.
- HUTINEL J., DECOURT J. et ALBEAUX-FERNET. — *Syndrôme cérébelleux transitoire au décours d'une angine diphtérique*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1932, p. 1154.
- JAKOWLEWKA. — *Tachkent ; Polynévrite diphtérique consécutive à l'injection de toxine diphtérique*. Wratchebnoë Delo, février 1927.
- JENSEN Claus. — *Préparation des lapins destinés à l'intradermoréaction diphtérique*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVII, p. 337.
- JENSEN Claus. — *Durée de l'immunité après une injection unique d'anatoxine diphtérique purifiée et concentrée*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVIII, p. 532.
- JENSEN Claus. — *Rapport entre la réaction de Schick et le taux d'antitoxine dans le sang*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVIII, p. 539.
- JENSEN Claus. — *Réaction de Schick et taux d'antitoxine chez des enfants vaccinés par une injection unique d'anatoxine purifiée et concentrée*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVIII, p. 543.
- F.-G. KOGIS et S.-D. CRAIGH. — *American Journal Dis. Child*, février 1935.
- KOURILSKI, BARUK et AUBRY. — *Paralyse diphtérique à forme vestibulaire*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 1934, p. 1706.
- LAFFAILLE. — *La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon*. Thèse Paris, 1928.
- LAROCHE G. — *Fixation des poisons sur le système nerveux*. Thèse Paris, 1910, II, n° 350.
- LAROCHE G. et GRIGAUT. — *Absorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoides phosphorés*. C. R. Société Biol., 1911, LXX, p. 516 et Ann. Inst. Pasteur, 1911, p. 892.
- DE LAVERGNE. — *Le liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1920, p. 1246.
- DE LAVERGNE. — *De la pathogénie des paralysies du voile de nature diphtérique*. Presse méd., 1922, p. 202.
- DE LAVERGNE et KISSEL. — *Paralyse diphtérique, atteinte précoce du VII*. Soc. méd. Nancy, 10 avril 1929.
- DE LAVERGNE et ZOELLER. — *La diphtérino-réaction dans les paralysies diphtériques*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1920, p. 954.
- DE LAVERGNE et ZOELLER. — *Le liquide céphalo-rachidien et le sang dans les paralysies diphtériques de l'adulte*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1921, p. 1.610.
- LE GAMBIER. — *La mort dans la diphtérie (contribution à l'étude clinique de la mort tardive)*. Thèse Paris 1904.
- LEORAT L. — *Localisations rares des paralysies diphtériques*. Gaz. hôp., 1922, p. 1157.
- LEREBoulLET. — *Paralysies diphtériques*. Progrès méd., 1922, p. 489.
- LEREBoulLET. — *La pratique de la sérothérapie antidiphtérique*. Monde médical, janvier 1923, p. 12.
- LEREBoulLET. — *Nouvelles acquisitions en diphtérie*. Paris méd., 1925, p. 289.
- LEREBoulLET. — *Grippe et diphtérie*. Monde méd., 1^{er} octobre 1927.

- LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — *Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie*. Paris, 1928 (Baillière.)
- LEREBOULLET, GOURNAY et PIERROT. — *Conduite actuelle du traitement des paralysies diphtériques*. Journal médical français, 1926, p. 396.
- LESNE. — *Diphtéries malignes et sérothérapie*. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1^{er} mai 1931.
- LESNE et MARQUEZY. — *Le sérum antidiphtérique purifié. L'antitoxine diphtérique*. Journ. Méd. Français, octobre 1926, p. 390.
- LESNE, MARQUEZY et VAGLIANO. — *Rapidité de diffusion dans l'organisme de l'antitoxine diphtérique introduite par la voie parentérale*. Arch. de Méd. des enfants, n° 8, août 1929.
- LESNE et MARTIN. — *Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé de ses albumines*. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 30 mai 1924, p. 798 ; Congrès des Pédiatres de langue française, Paris, septembre 1924.
- LESNE, PAPILLON, DIRIART et STIEFFEL. — *Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié de Ramon*. Soc. Méd. des Hôp., 27 février 1927.
- LEULIER, SEDALLIAN et CLAVEL. — *Répartition et stabilité des propriétés antigènes de la toxine diphtérique ; Rôle des colloïdes non spécifiques*. C. R. Acad. des Sciences, 1928.
- LEULIER, SEDALLIAN et CLAVEL. — *Etudes sur la toxine diphtérique. Analyse chimique et analyse biologique*. Bull. Soc. chim. biolog., 1929.
- LEULIER, SEDALLIAN et CLAVEL. — *Sur la formation de la toxine et de l'anatoxine diphtériques*. C. R. Soc. Biol., 1929, p. 679.
- LICHTENSTEIN. — *La question des doses de sérum dans le traitement de la diphtérie maligne*. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 51^e vol. Berlin, 1931, pp. 756-777.
- LORAIN et LÉPINE. — *Diphtérie*. In Dictionnaire de Jaccoud, 1869.
- E. MADSEN. — *Immunité passive et formation de précipitine*. Acta path. et micr. Scand., 1934, p. 376.
- MADSEN et SCHMIDT. — *Sur l'avidité du sérum anti-diphtérique*. Annal. de l'Inst. Pasteur, 1926, p. 300.
- MADSEN Th. et SCHMIDT S. — *Sur la dissociabilité du complexe toxine-antitoxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol. 1929, tome CII, p. 1091.
- MADSEN et SCHMIDT. — *Toxine et antitoxine diphtériques*, 1930.
- MADSEN et SCHMIDT. — *Floculation entre la toxine et l'antitoxine diphtérique et standardisation de l'anatoxine*. Extrait des C. R. de la Soc. Danoise de biologie, 1932, p. 882.
- MAGNE. — *Des paralysies diphtériques*. Thèse Paris, 1878.
- MARCHAL, SOULIÉ et GURPPER. — *Polynévrite diphtérique avec atteinte tardive du nerf auditif droit. Action du sérum antidiphtérique associé à l'anesthésie générale*. Bull. et mém. Société Médicale Hôpitaux, 11 janvier 1935.
- MARFAN. — *Leçons cliniques sur la diphtérie*. Masson, 1905.
- MARIE. — *Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain*. Annales de l'Institut Pasteur, 1898.
- MARIE P. et MATHIEU R. — *2 cas de paralysie diphtérique chez l'adulte*

- avec caractères de paralysies par lésions médullaires. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1921, p. 1600.
- MARIE et TIFFENAU. — *Etudes de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes*. Annales de l'Institut Pasteur, 1908.
- MARQUEZY. — *Résultats fournis par l'emploi d'un sérum antidiphtérique, antitoxique et antimicrobien, concentré et désalbuminé*. Acad. de Méd., 29 déc. 1931.
- MARQUEZY, BOURDIN et RONGET. — *A propos de la sérothérapie antidiphtérique. De la purification et de la concentration des sérums thérapeutiques*. Presse Méd., 11 oct. 1933.
- MARTIN et DARRÉ. — *La sérothérapie antidiphtérique*. Journal médical français, janvier 1920.
- MATHIEU. — *Les paralysies diphtériques étudiées au point de vue de la clinique et de la physiologie pathologique*. Thèse Paris, 1922.
- MEERSMAN et P. RENARD. — *La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative. Réaction de Schick et maladies intercurrentes*. Soc. Biologie de Lyon, 16 novembre 1934. In C. R. Société de Biologie, 1934, p. 936.
- MÉNARD P.-J. — *Etude expérimentale de quelques poisons constituant du bacille diphtérique*. Thèse Paris 1913, n° 141.
- MERKLEN, WEILL et DE GENNES. — *Réaction méningée dans les paralysies diphtériques*. Bull. et mém. Soc. hôp. Paris, 1921, p. 900.
- MÉRY, WEILL-HALLE et PARTURIER. — *Sérothérapie intensive dans la diphtérie*. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1909, p. 806.
- METCHNIKOFF. — *Recherches sur l'influence de l'organisme sur la toxine*. Annales de l'Institut Pasteur, 1898.
- MÉZARD. — *Diphtérie maligne tardive, syndrome du 50^e jour*. Thèse Paris, 1933.
- MÉZARD. — *Quelques notions récentes sur les paralysies diphtériques et le pronostic de la diphtérie maligne tardive*. La Clinique, nov. 1934.
- MONIER VINARD. — *Paralysie diphtérique des membres. Guérison par la sérothérapie antidiphtérique*. Bull. et Mém. de la S. M. H., 13 juin 1930.
- MORCH J.-R. — *Purification et concentration du sérum antidiphtérique*. C. R. Soc. Biol., 1931, tome CVIII, p. 549.
- MORCH J.-R. — *Ueber gereinigtes und konzentriertes Serum gegen Diphtérie*. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig., 1931. Bd. 123. S. 297.
- MORCH J.-R. — *La réaction de Ramon. Le principe flocculant de la toxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol. 1931. Tome CVIII, p. 558.
- MORQUIO. — *Paralysies généralisées graves, guéries par les injections de sérum*. Archives des maladies des Enfants, 1901, p. 109.
- MOURNIAC F. — *Traitement des paralysies diphtériques tardives par le sérum*. Thèse Paris 1905, n° 166.
- MUHLENKAMPF. — *Complications nerveuses de la diphtérie. Observations sur 4937 diphtéries de 1921 à 1933*. Klinische Wochenschrift. Tome 13, N° 40, 6 octobre 1934.

- NELIS P. — *De l'origine des variations saisonnières de la diphtérie.* (Bulletin de la Prévoyance Sociale et de l'Hygiène, N° 1, avril 1933).
- NELIS. — *Nouvelles recherches sur l'action de l'oléate de soude vis-à-vis de la toxine.* C. R. Société de Biologie, 28 octobre 1933.
- NELIS P. — *Nouvelles recherches sur les variations saisonnières de la réaction de Schick.* (C. R. Société de Biologie, Tome CXV, 1934 p 1178).
- NICOLLE & CESARI. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, p. 463.
- NICOLLE, CESARI, DEBAINS. — C. R. Acad. des Sciences, 29-12-19.
- NICOLLE, CESARI, DEBAINS. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, pp. 148, 396, 709.
- NIKITIN & PONOMAREW. — *Über die passive und active Immunsierung des zentralen Nervensystems gegen diphterien-intoxication.* Z. Exper. Med. 70, 551, 1930.
- R. OTTO & G. BLUMENTHAL. — *Untersuchungen über die Wirkung und Wertbestimmung von Diphtérie formol toxoiden.* Medi. Klinik. 1932, N° 28.
- PAISSEAU, BRAILLON & VAILLE. — *Traitement des diphtéries malignes par la strychnine à fortes doses.* Soc. Ped., 29 janvier 1935.
- PERY. — Thèse Paris 1859.
- P. PIAZZA, SORMANI. — *Action favorable de l'anatoxine sur les paralysies.* Térapia, décembre 1931.
- PITRES & VAILLARD. — *Paralysies diphtériques*, in traité Gilbert Carnot, Paris 1924.
- POINSO. — *La Diphtérie maligne.* (Masson 1935).
- J. PROCHAZKA. — *La diphtérie chez les enfants immunisés par l'antitoxine.* Revue d'hygiène et de médecine préventive, mars 1936.
- RAMON G. — *Floculation dans un mélange neutre de toxine-antitoxine diphtériques.* (Soc. Biol. 1922, t. 86, p. 661-663).
- RAMON G. — *La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique.* (Ann. Ins. Pasteur, 1923, t. 37, p. 1001).
- RAMON G. — *Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique* (Soc. de Biol. 1923, t. 89, p. 2-4).
- RAMON G. — *Les sérums antidiphtérique et antitétanique purifiés et la prophylaxie des accidents sériques.* (Presse Médicale, 13 mars 1926, p. 323).
- RAMON G. — *A propos de la vitesse de floculation du sérum antidiphtérique vis-à-vis de la toxine spécifique.* (Soc. de Biol., 1927, t. 97, p. 635-637).
- RAMON G. — *L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés. Ses applications.* (Ann. Ins. Pasteur, 1928, t. 42, p. 959-1009).
- RAMON G. — *A propos de la production et des propriétés de l'antitoxine diphtérique.* (Soc. de Biol., 1930, t. 104, p. 842-844).
- RAMON G. — *Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale.* (Soc. de Biol., 1931, t. 108, p. 488).
- RAMON G. — *Sur le mode d'action et la constitution de la toxine diphtérique.* Soc. Biol. 1931. CVIII, p. 613.

- RAMON G. — *Sérum et sérothérapie antidiphtériques*. (Ann. de Méd., mai 1931, t. 29, n° 5, p. 587).
- RAMON G. — *Sur l'immunisation antitoxique et la production des antitoxines. Les mélanges d'antigène spécifique et de substances non spécifiques*. (Ann. Ins. Pasteur, 1931, t. 47, p. 339).
- RAMON G. — *Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale*. (Soc. de Biol., 1932, t. 109, p. 375).
- RAMON G. — *Sérothérapie et Vaccination antidiphtérique*. Société Italienne de Pédiatrie. Congrès Pérugia, 18-19 sept. 1932.
- RAMON G. — *Sur les relations de l'antitoxine et des protéines du sérum antidiphtérique*. C. R. Société de Biologie, 1934, p. 917.
- RAMON & DEBRÉ. — *Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique*. (Ann. Ins. Pasteur 1930, t. 45, p. 326).
- RAMON & DEBRÉ. — *Sur la sérothérapie antidiphtérique*. Journal médical, français, décembre 1931, p. 403, et Ann. Méd. mai 1931, p. 587.
- RAMON & DEBRÉ. — *Immunité antitoxique, rapidement produite chez le cheval par l'injection sous-cutanée de doses minimales de germes diphtériques vivants*. (Soc. de Biol. 1931, t. 107, p. 1084-1087).
- RAMON & DEBRÉ. — *Identité de l'action préventive de deux sérums antidiphtériques obtenus avec la toxine et avec l'anatoxine*. (Soc. de Biol. 1932, t. 109, p. 600).
- RAMON & DEBRÉ. — *Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique expérimentale*. (Soc. de Biol., t. 109, p. 597).
- RAMON, DEBRÉ & BERNARD. — *Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique : étude expérimentale, déductions pratiques*. Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 4 mars 1932, p. 366.
- RAMON, DEBRÉ & GLEE. — *Mode d'action de l'immunité créée par l'anatoxine diphtérique*. Revue d'immunologie, Janvier 1935.
- RAMON, DEBRÉ & BERNARD. — *Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique*. (Soc. de Biol. 1933, t. 114, p. 1089).
- RAMON, DEBRÉ & BERNARD. — *Sur les variations de la teneur en antitoxine dans le sérum des sujets atteints de diphtérie et soumis à la sérothérapie spécifique*. (Soc. de Biol. 1933, t. 114, p. 1091).
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Sur l'aptitude toxigène des souches de bacilles diphtériques récemment isolées*. C. R. Soc. Biol., 22 novembre 1930, t. CV., p. 531.
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Pouvoir pathogène essentiel des bacilles diphtériques isolés dans une épidémie parisienne récente*. C. R. Soc. Biol., 22 novembre 1930, t. CV., p. 526.
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique. Moyens d'étude*. (C. R. Soc. Biol. 8 novembre 1930, t. CV p. 359).
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique ; son déterminisme, virulence et pouvoir pathogène*. (C. R. Soc. Biol., 8 novembre 1930, C. V. p. 362).
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Etude pathogénique de quarante cas de*

- diphthérie et essais thérapeutiques*. Bil. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris N° 13, 1931.
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Sur le pouvoir flocculant des toxines diphthériques provenant des souches récemment isolées*. C. R. Soc. Biol. 22 novembre 1930, t. CV, p. 531.
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Immunité antidiphthérique et résistance de l'homme à l'infection diphthérique*. C. R. Soc. Biol. 13 décembre 1930, t. CV, p. 748.
- RAMON, DEBRÉ & THIROLOIX. — *Etude biologique et immunologique sur la diphthérie*. Annales de Médecine, mai 1931, p. 460.
- RAMON, DEBRÉ & UHRY. — *Sur la paralysie diphthérique expérimentale, moyens d'étude*. Soc. biol. 5 mars 1932, CIX, p. 724.
- RAMON, DEBRÉ & UHRY. — *Action du sérum antidiphthérique dans la paralysie diphthérique expérimentale*. Soc. Biol. 30 avril 1932, CIX, p. 1349.
- RAMON, DEBRÉ & UHRY. — *Paralysie diphthérique expérimentale et immunité antitoxique active*. Soc. Biol. 7 mai 1932, CX, p. 42.
- RAMON, DESCOMBEY & BILAL. — *Essais sur l'immunité antitoxique*. Soc. Biol. 1931, CVIII, p. 361.
- REGAN J.-C. — *Paralysie diphthérique et liquide céphalo-rachidien*. Arch. of. péd. 1918, XXXV, p. 64.
- REGAN J.-C., WILSON B. & REGAN C. — *Les caractéristiques du liquide céphalo-rachidien des paralysies diphthériques*. Am. J. dis. of children, 1923, XXV, p. 284.
- REGAN J.-C. & GUINNESS A.-B. — *Paralysies diphthériques ; état du liquide céphalo-rachidien dans les formes locales et généralisées*. Am. J. of children, 1927, XXXIII, p. 610.
- REILLY, RIVALLIER, COMPAGNON, LAPLANE & DU BUIT. — *Sur la pathogénie de la Dothienentérie*. Annales de Médecine. Février - Mars - Avril 1935.
- RENAULT J., LÉVY & PLICHET. — *Traitement des paralysies diphthériques par un mélange hyperneutralisé de toxine et d'antitoxine*. Soc. péd. 1924, p. 160.
- RENAULT J. & LÉVY P.-P. — *Etude clinique et expérimentale d'un cas mortel de paralysie diphthérique isolée du X*. Bull. et mém. soc. Méd. Hôp. Paris 1912, XXXIV, p. 834.
- REUBEN, L. KAHN & E.-M. DERNOTT. — *Etude sur les réactions tissulaires dans l'immunité. Combinaison entre l'antigène spécifique et la peau des lapins immunisés avec une protéine*. Journal of Immun. Tome XXVII, 1934, p. 128.
- REUBEN, L. KAHN, E.-M. DERMOTT & S.-D. SATTLER. — Journal of. Bact. 1935, t. 29, p. 50.
- RIST E. — *Sur la toxicité des corps des bacilles diphthériques*. Soc. Biol. 1903, p. 978.
- RIST E. — *A propos d'un cas de paralysie diphthérique tardive, essai de pathogénie*. Soc. de péd. 1904, VI, p. 169.
- RIST E. — *Sur la pathogénie de certaines paralysies diphthériques*. Rev. mensuelle mal. de l'enfance, 1904, p. 391.
- RIST E. — *A propos de la communication de Armand-Delille sur la réaction de Schick*. Bull. et mém. soc. méd. Hôp. Paris 1921, p. 531.

ROMER P.-H. & VIERECK. — *Sur les paralysies diphtériques*. Beitr. z. Klinik. d. Infektionskrankh, 1914, II.

ROUDINESCO. — *Les lésions encéphaliques de la diphtérie*. Thèse Paris 1933.

ROUX E. — *La diphtérie à Paris (1926-1930)*. Annales de Médecine, mai 1931.

ROUX E. — *A propos de la sérothérapie antidiphtérique*. Progrès médical, N° 13, 28 mars 1931, p. 569.

ROUX & YERSIN A. — *Contribution à l'étude de la diphtérie*. Ann. Institut Pasteur, 1888, II, p. 629 ; 1889, III, p. 273 ; 1890, VI, p. 385.

RUELLE. — *Recherches sur la paralysie diphtérique expérimentale*. Annales de l'Institut Pasteur, 1935.

SANNÉ. — *Diphtérie*. D. Dechambre, XXI, 1884, p. 589 et *Traité de la Diphtérie*, Paris 1877.

SCHICK B. — *Diphtérie* (Hand. d. Kinderh, von Pfaundler et Schlossmann, 1931, II, p. 1 à 89).

SEGAL C. — *Contribution à l'étude de la participation médullaire dans les paralysies diphtériques*. Thèse Paris, 1929, N° 292.

SCHMIDT S. — *Comparaison entre la stabilité du complexe toxine-antitoxine et celle des deux constituants à l'état libre*. C. R. Soc. Biol. 1929. Tome CII, p. 711.

SCHMIDT S. — *Floculation dans les mélanges de toxines diphtériques et de sérums antidiphtériques à affinités différentes pour la toxine*. C. R. Soc. Biol. 1929. Tome CII, p. 879.

SCHMIDT S. — *Sur les différentes modifications de la toxine diphtérique et leur affinité pour l'antitoxine*. C. R. Soc. Biol. 1929. Tome CII, p. 1095.

SCHMIDT S. — *Toxines et antitoxines, constitution et mode d'union*. Annales de l'Inst. Pasteur, 1930. Tome XLV, p. 337.

SCHMIDT S. — *Sur l'affinité entre toxine et antitoxine*. C. R. Soc. Biol., 1930, Tome CV, p. 94.

SCHMIDT S. — *Dissociation in vivo du complexe toxine-antitoxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol., Tome CV, p. 482.

SCHMIDT S. — *Sur la réaction toxine-antitoxine. Action de l'antitoxine sur la toxine*. (Soc. de Biol. 1930, t. 103, p. 272).

SCHMIDT S. — *Influence de divers composés chimiques sur la toxine diphtérique*. C. R. Société Biol. 24 juin 1933.

SCHMIDT S. — *Immunisation antidiphtérique. Variation dans la teneur en antitoxine du sang des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique pendant et en dehors de l'immunisation*. Acta pathologica et Microbiologica Scandinav. 1931. Vol. VIII, p. 185.

SCHMIDT S. — *Dissociation du flocculat toxine-anatoxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol. 1931, Tome CVI, p. 586.

SCHMIDT S. — *Sur la stabilité du complexe toxine-antitoxine diphtérique*. C. R. Soc. Biol. 0931. Tome CVI, p. 583.

SCHMIDT H. — *La résorption et l'élimination des sérums anti-toxiques*. Behringwerk. Mitt. 1934, f. 6, p. 4.

- SCHMIDT S. & J. FJORD NEILSEN. — *Rapports entre le taux d'anti-toxine et la résistance à la toxine chez les cobayes ayant subi une immunisation active vis-à-vis de la toxine diphtérique*. Zeitschs G. Immunitat, février 1934.
- SEVESTRE & MARTIN. — *Diphtérie*. Traité Grancher, Marfan, Comby, I, p. 525, 533, 557.
- SICARD & BARBE. — *Paralysie diphtérique généralisée tardive traitée par la sérothérapie*. Bull. et mém. soc. méd. Hôp. Paris 1907, p. 1445.
- SORELLI A. & FERRARI J. — *Les signes expérimentaux de l'Union de la toxine diphtérique avec l'antitoxine*. C. R. Soc. de Biol. T. 118, p. 583.
- STODEL & BOURDIN. — *Relation entre le pouvoir toxigène et le pouvoir antigène des toxines diphtériques*. C. R. Acad. des Sciences, 9 mai 1932.
- STODEL & BOURDIN. — *Floculation des fractions protéiques isolées du sérum antidiphtérique*. C. R. Soc. de Biol. n° 16, T. 110, 7 mai 1932).
- STODEL & BOURDIN. — *Vitesse de floculation du sérum antidiphtérique purifié et concentré par électro-osmose*. C. R. Soc. de Biol. N° 16, T. 110, 7 mai 1932).
- STROE, STATE, DRAGANESCO & ST-CHISER. — *Contribution à l'étude des paralysies diphtériques. Aggravation de ces paralysies par la maladie sérique*. Archives Roumaines de pathologie expérimentale et microbienne, décembre 1932.
- J. TINEL. — *Le traitement des polynévrites par les méthodes antichoc*. La Pratique Médicale Française, décembre 1934.
- J. TINEL & D. SANTENOISE. — *Le rôle du choc dans les crises d'excitation, d'anxiété ou de confusion*. L'Encéphale, juillet-août 1926.
- TINEL. — *Polynévrites diphtériques*. In Roger, Widai, Teissier, XXI, p. 326 et Sergent, Babonneix, Ribadeau-Dumas, VI, p. 173.
- TROUSSEAU. — In Cliniques, 1861, I.
- TUBIAZ. — *Les fluctuations saisonnières de la réaction de Schick*. Bulletin offic. intern. Hygiène publique. Déc. 1932.
- UHRY. — *Les parasyies diphtériques*. Thèse, Paris, 1933.
- VAYSSE. — *Action des sérums non spécifiques sur la diphtérie aviaire*. Bulletin Académie Vétérinaire, 1931.
- VELLUZ. — *Pseudoglobuline et flocculat toxine-antitoxine diphtérique*. C. R. Société de Biologie, t. 118, 1935.
- VELLUZ. — *Remarques sur les propriétés cryptotoxiques générales des savons*. C. R. Société de Biologie, 29 novembre 1930.
- VELLUZ. — *Obtention simple d'agents cryptotoxiques à partir de composés inactifs*. C. R. Société de Biologie, 1935, p. 872.
- H. VINCENT. — *Nouvelles remarques sur les cryptotoxines et les antitoxines*. C. R. Société de Biologie, 20 mai 1933.
- H. VINCENT. — *Sur le comportement général des corps cryptotoxiques*. C. R. Société de Biologie, 7 mai 1933. — *Sur quelques propriétés communes aux cryptotoxines et aux antitoxines*. C. R. Société de Biologie, 7 mai 1933.
- VINCENT H. et VELLUZ L. — *Action antitoxique spéciale de l'A-oxynaph-*

- toate de sodium sur la toxine diphtérique. Bull. Acad. sciences, 17 mai 1932.
- DE WAELE. — *Recherches sur l'anaphylaxie contre les toxines et le mode d'absorption des toxines.* Zeits. fü. Immunit., 1909.
- WALSHE F. M. R. — *Pathogénie des paralysies diphtériques.* The Lancet, 1919, p. 232, et Quart. J. med., Oxford, avril 1918, p. 191, octobre 1918, p. 14.
- WASSERMAN et TAKATI. — *Action antitoxique des centres nerveux.* Berliner. Klin. Woch., 3 janvier 1898.
- WERNER FISCHER et WALTER POCKELS. — *Sur la teneur du sérum en antitoxine après immunisation active et passive.* Medi. Klinik., 1933, n° 20.
- ZAGDOUN-VALENTIN. — *Posologie du sérum antidiphtérique dans la diphtérie. Etude clinique. Essais expérimentaux.* Thèse Paris, 1934.
- S.-I. ZLATOGOROFF et S.-A. KORTEREFF. — *Oscillations des réactions de Schick et de Dick sous l'influence de marches forcées.* C. R. Société de Biologie, 1931, p. 96.
- ZOELLER. — *Les paralysies diphtériques.* Revue de Médecine, 1923, t. 40, pp. 86 et 157.
- ZOELLER. — *Le facteur constitutionnel dans la réceptivité à la diphtérie. Les familles à diphtérie.* Soc. Méd. Hôp., 1931, t. II, p. 1429.
- P. ZOELSCH. — *Recherches sur l'importance de l'antitoxine pour le traitement de la diphtérie.* Zeitsch. f. Kinderheilk., 1934, n° 3.

LE DOYEN ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.

Clinique gynécologique	MOCCUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.

	MM.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCCUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENEAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.

OBERLING.	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI.	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE	
AUBERTIN.	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN	} Clinique chirurgicale.
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT	
SÉZARY.	
BASSET.	
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER.	

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé. .	Education physique.
LEDoux-LEBARD. . . .	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie
de Paris,*

CHARLÈTY.

VU : *Le Doyen,*

Pour le Doyen, l'Assesseur,

B. CUNÉO.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE. — ETUDE CLINIQUE.	
CLASSIFICATION DES PARALYSIES DIPHTERIQUES - LEURS CONDITIONS D'APPARITION	
CHAPITRE I. — FRÉQUENCE ET ASPECT CLINIQUE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES. RAPPEL HISTORIQUE	19
CHAPITRE II. — ESSAI DE CLASSIFICATION ET DE DESCRIPTION DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES	27
1° MATÉRIEL D'ÉTUDE	27
2° DESCRIPTION DES PARALYSIES	66
CHAPITRE III. — CONDITIONS D'APPARITION DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES	75
DEUXIEME PARTIE. — PARALYSIES DIPHTERIQUES ET ANTITOXINES CIRCULANTES	
CHAPITRE I. — CHOIX D'UNE MÉTHODE ; LA MÉTHODE D'EHRlich	95
CHAPITRE II. — LES ANTITOXINES AU COURS DE L'INTOXICATION DIPHTÉRIQUE	99
CHAPITRE III. — ANTITOXINES ET PARALYSIES	119
TROISIEME PARTIE. — PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANISME DES PARALYSIES DIPHTERIQUES.	

	PAGES
CHAPITRE I. — ETUDE COMPARATIVE DES PARALYSIES EXPÉ- RIMENTALES ET DES PARALYSIES HUMAINES	133
CHAPITRE II. — NATURE ET FIXATION DE LA TOXINE	137
CHAPITRE III. — MÉCANISME DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES	147
CHAPITRE IV. — MODE D'ACTION DES FACTEURS OCCASION- NELS DANS LE DÉTERMINISME DES PARALYSIES. ESSAI D'INTERPRÉTATION	159
 QUATRIÈME PARTIE. — TRAITEMENT DES PARA- LYSIES DIPHTÉRIQUES	
HISTORIQUE DE LA SÉROTHÉRAPIE DANS LES PARALYSIES.	167
ETUDE CRITIQUE DE LA SÉROTHÉRAPIE	170
CONCLUSIONS THÉRAPEUTIQUES	174
 CINQUIÈME PARTIE. — OBSERVATIONS CLINIQUES	
1° PARALYSIES PRÉCOCES	181
2° PARALYSIES ÉVOLUANT EN DEUX TEMPS	199
3° PARALYSIES TARDIVES	213
 CONCLUSIONS	221

LES PRESSES MULTIPLES
PARIS

